

Über Umsetzungen
 α -halogenerter Amine
mit organischen Basen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Manfred Haake
aus Bochum

Marburg 1966

Über Umsetzungen
in logen/wörter Anne
mit organischen Böden

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Über Umsetzungen
 α -halogenerter Amine
mit organischen Basen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**



vorgelegt von

Manfred Haake
aus Bochum

Marburg 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
als Dissertation angenommen am: 10. 10. 1966

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 1966

Berichterstatter: Prof. Dr. H. BÖHME

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. DIMROTH

Meiner Mutter gewidmet

THEORETISCHER TEIL

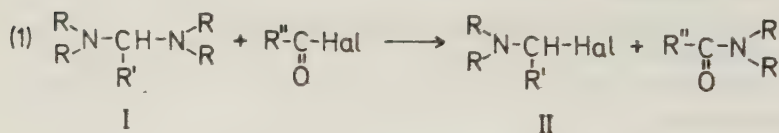
Inhaltsübersicht (Theoretischer Teil)

Seite

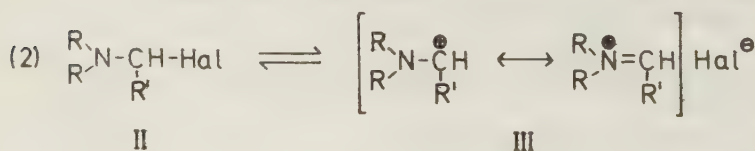
Einleitung	2
I. Umsetzungen α -halogenerter Amine mit tertiären Aminen	3
1) mit Trimethylamin	4
2) mit N-Methylpiperidin	6
3) Darstellung eines farbigen α -halogenierten Amins und Untersuchung seiner Reaktivität gegenüber tertiären Aminen sowie Methyl-magnesiumbromid	8
4) mit Chinuclidin	14
5) Versuch zur Darstellung eines bisquartären Salzes eines Amins	15
6) mit Hexamethylen-tetramin	16
7) mit Pyridin	18
8) mit 4-Methyl- bzw. 2-Methyl-pyridin	20
9) Verhalten gegenüber Äthyl-dicyclohexyl-amin	21
II. Umsetzungen α -halogenerter Amine mit metallorganischen Basen	24
1) mit Phenyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	25
2) mit t-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	26
3) Reaktion von 7-Chlor-norcaran mit Morpholin	31
4) Reaktion eines N, O- bzw. N, S-Acetals mit n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	36
III. Umsetzungen α -halogenerter Amine mit Allyl-Grignard- Verbindungen	39
1) mit 3-Cyclohexenyl-magnesiumbromid	39
2) mit Allyl-magnesiumbromid und Anlagerung von Chlorwasserstoff an das Reaktionsprodukt	40
IV. Umsetzung eines monoquartären Salzes eines Amins mit Phenyllithium bzw. Phenylnatrium/Phenyllithium (5:1)	42
V. Umsetzungen α -halogenerter Amine mit Triphenylphosphin	44
VI. Umsetzung eines α -halogenierten Amins mit Triäthylphosphit und Darstellung von Enaminen aus dem Reaktionsprodukt	48
Zusammenfassung	53

Einleitung:

H. BÖHME und Mitarbeiter haben in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen über Darstellungsweisen und das Reaktionsverhalten von α -halogenierten Aminen ausgeführt. Am einfachsten und elegantesten gewinnt man diese Verbindungen durch Spaltung der aus Aldehyden und sekundären Aminen bequem zugänglichen Aminale (I) mit Carbonsäurehalogeniden in wasserfreiem Äther ¹⁾:



Die α -halogenierten Amine (II) fallen dabei in reiner Form aus und können von den ätherlöslichen Carbonsäuredialkylamiden leicht abgetrennt werden; ihre salzartige Natur ist verständlich durch die mesomeriestabilisierte Carboniumimonium-Struktur III, die mit der kovalenten Struktur II im Gleichgewicht vorliegt ¹⁾:



Diese Formulierung macht die große Reaktivität der α -halogenierten Amine als elektrophile Reaktionspartner verständlich.

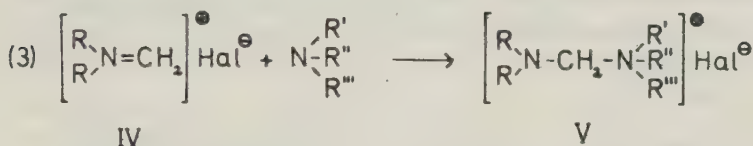
1) H. BÖHME u. K. HARTKE, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

Sie werden beispielsweise schon durch Luftfeuchtigkeit zu Aldehyd und Amin-Hydrohalogenid hydrolysiert, sie aminomethylieren viele H-acide Verbindungen nach Art einer MANNICH-Reaktion und setzen sich mit Dimethylanilin in p-Stellung analog der Kupplungsreaktion von Diazoniumsalzen um.

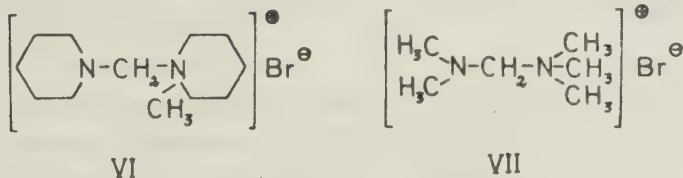
Meine Aufgabe war nun, das Reaktionsverhalten der α -halogenierten Amine gegenüber einigen organischen Basen zu untersuchen.

I. Umsetzung α -halogenerter Amine mit tertiären Aminen:

Zu erwarten war, daß beispielsweise vom Formaldehyd sich ableitende Carbinonium-Salze (IV) mit tertiären Aminen unter Bildung von mono-quartären Salzen (V) N substituierter Diamino-methane (Aminale) reagieren würden:



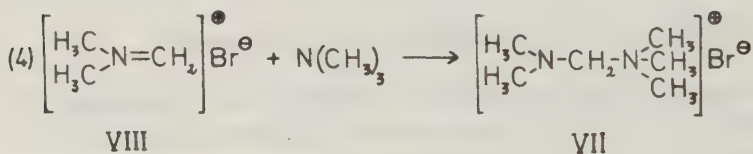
Derartige monoquartäre Salze der Methylen-diamin-Reihe sind aus den entsprechenden Aminen und Methylbromid bereits von H. BÖHME, N. KREUTZKAMP²⁾ und W. LEHNERS³⁾ dargestellt worden, z. B. die beiden Salze VI und VII.



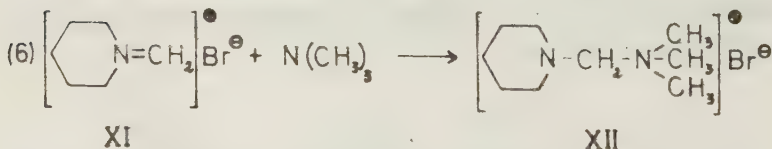
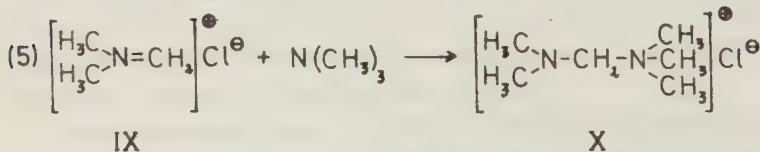
2) H. BÖHME u. N. KREUTZKAMP, S. B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 (1953)

3) H. BÖHME u. W. LEHNERS, Liebigs Ann. Chem. 595, 169 (1955)

Für die Hydrolyse dieser Salze sowie auch deren thermische Spaltung wurde in erster Phase ein Zerfall in Carbimonium-Salz und tertiäres Amin im Sinne einer Umkehr von Gleichung (3) nachgewiesen^{2, 3, 4)}. Es lag darum nahe, den Aufbau von monoquartären Salzen der Diamino-methan-Reihe aus α -halogenierten Aminen und tertiären Aminen zu versuchen. Als erstes Salz auf diesem Wege erhielten H. BÖHME und K. H. MEYER-DULHEUER⁵⁾ aus N-Brommethyl-dimethylamin (VIII) und Trimethylamin die bereits bekannte Verbindung VII:



Ich setzte diese Versuche fort und erhielt durch Umsetzen der Carbimoniumsalze IX und XI mit Trimethylamin in wasserfreiem Acetonitril und anschließendes Ausfällen mit absol. Äther die monoquartären Salze X und XII:

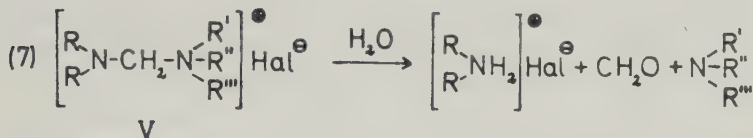


Für die Darstellung dieser sowie der nachfolgend beschriebenen monoquartären Salze der Methylen-diamin-Reihe ist sorgfältiger Ausschluß von Feuchtigkeit Voraussetzung, da die Salze schon an der Luft unter Hydrolyse zerfließen. In Beziehung mit Wasser entstehen als Hydrolyse-

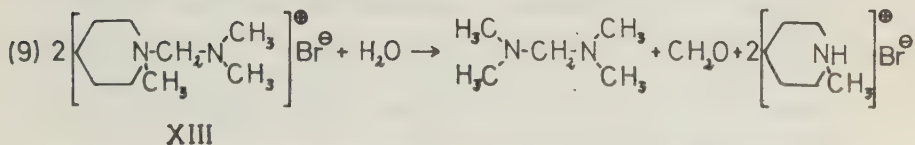
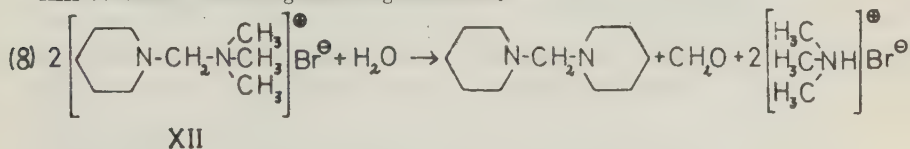
4) H. BÖHME, E. MUNDLOS, W. LEHNERS u. O. E. HERBOTH, Chem. Ber. 90, 2008 (1957)

5) K. H. MEYER-DULHEUER, Diplom-Arbeit Marburg 1963

produkte Formaldehyd, Aminhydrohalogenid und tertiäres Amin, deren quantitative Bestimmung eine Analyse der Salze in einfacher Weise ermöglicht. Halogen-Ionen lassen sich nach VOLHARD argentometrisch, freies Amin (angegeben als basischer Stickstoff) acidimetrisch titrieren und Formaldehyd nach der Oxim-Methode ⁶⁾ ermitteln.



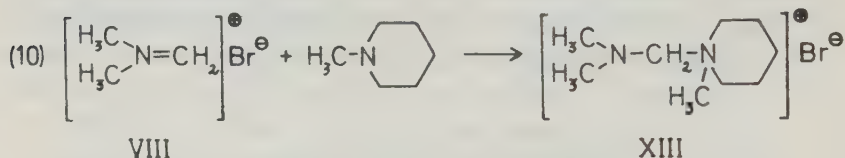
Die für das Salz XII angegebene Strukturformel bedurfte noch einer Überprüfung, da durch Umquaternierung der Stickstoffatome infolge Methylgruppenaustausches auch die isomere Verbindung XIII hätte entstanden sein können, deren einfache Analyse der Hydrolyseprodukte sich nicht von Salz XII unterscheidet. Darum wurde von Salz XII eine Hydrolyse nach einer von H. BÖHME u. N. KREUTZKAMP ²⁾ angegebenen Vorschrift mit Wasser im Molverhältnis 2 : 1 durchgeführt und die Hydrolyseprodukte präparativ isoliert sowie identifiziert. Für die Salze XII bzw. XIII bestanden dann folgende Möglichkeiten:



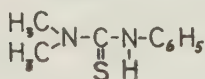
Beim Aufarbeiten wurden Bis-piperidino-methan (79 % d. Th.), Formaldehyd (84 % d. Th.) und Trimethyl-ammonium-bromid (96 % d. Th.) isoliert. Dieses Ergebnis spricht eindeutig für die Struktur XII und liefert auch einen guten Beweis für die Richtigkeit des von N. KREUTZKAMP für diese Art der Hydrolyse postulierten Reaktionsmechanismus.

6) W. KRAUSE, Pharm. Zentralhalle Deutschland, 90, 218 (1951)
Chem. Zbl. 1952, 2396

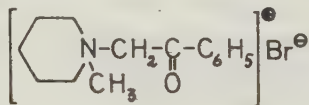
Es wurde nun auch das isomere Salz XIII aus N-Brommethyl-dimethylamin (VIII) und N-Methylpiperidin dargestellt:



Zur Sicherung der Struktur wurde das Salz in verd. Salzsäure hydrolysiert und aus der alkalisch gesetzten Lösung nach einem von H. BÖHME und W. KRAUSE ⁷⁾ ausgearbeiteten Verfahren das freigesetzte Dimethylamin mit Phenylsenföls als N,N-Dimethyl-N*-phenyl-thioharnstoff (XIV) sowie das N-Methylpiperidin mit Phenacylbromid als N-Methyl-N-phenacylpiperidinium-bromid (XV), beide mit etwa 90 % d. Th., zur Wägung gebracht. Auch hier ist also keine Umquaternierung zum Salz XII erfolgt, das Ergebnis spricht eindeutig für die Struktur XIII.



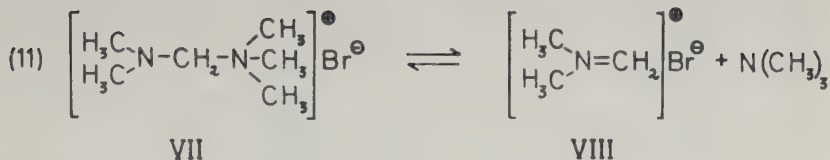
XIV



XV

Mit dem Salz XII sollte nun die Angabe von K. H. MEYER-DULHEUER ⁵⁾ überprüft werden, daß in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid das monoquartäre Salz VII nach Gl. (11) im Gleichgewicht mit dem Carbimonium-Salz VIII und Trimethylamin vorliegt und durch Ausstreiben des Trimethylamins mit trockenem Stickstoff bei Raumtemperatur eine vollständige Spaltung zu erreichen ist.

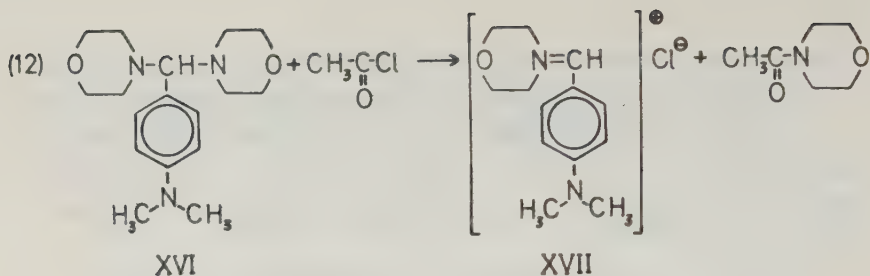
7) H. BÖHME u. W. KRAUSE, Chem. Ber. 84, 170 (1951)



Diese Angabe erwies sich jedoch auch durch wiederholtes Nacharbeiten als nicht reproduzierbar. Sowohl für Salz VII als auch für Salz XII, gelöst in wasserfreiem Dimethylformamid, betrug die in vorgelegte $\frac{n}{10}$ -HCl übergetriebene Trimethylamin-Menge auch beim Erwärmen der Lösung bis auf 80° C und langer Reaktionszeit niemals über 50 %. Blindversuche lehrten, daß darüber hinaus durch Zersetzung von Dimethylformamid entstandenes Dimethylamin die Ergebnisse verfälschte und deren starke Schwankungen erklärte. Als reproduzierbares Ergebnis wurde schließlich aus Lösungen der Salze VII und XII in wasserfreiem Acetonitril nach zwanzigstündigem Durchleiten von Stickstoff bei 40° C 17 - 20 % Trimethylamin übergetrieben, anschließend konnten aus den Lösungen mit absolutem Äther nur Zersetzungsprodukte, jedoch nicht die reinen Carbimonium-Salze ausgefällt werden. Weder Salz VII noch Salz XII konnten also in polaren, aprotischen Lösungsmitteln durch Gleichgewichtsverlagerung quantitativ in Carbimonium-Salz und Trimethylamin gespalten werden. Das Vorliegen des Gleichgewichtes im Sinne von Gl. (11) dürfte jedoch eindeutig dadurch bewiesen sein, daß mit monoquartären Salzen in Acetonitril Amino-methylierungen durchgeführt wurden^{1, 5)} und sich Trimethylamin - wenn auch nicht quantitativ - beim Durchleiten von Stickstoff austreiben läßt.

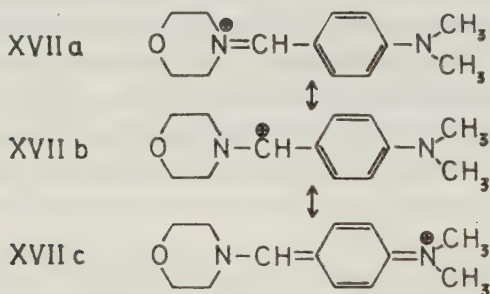
Ein Nachweis für das Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen monoquartärem Salz und Carbimonium-Salz bzw. tertiärem Amin schien auch möglich, wenn eine der Komponenten farbig ist. Deshalb habe ich durch Spaltung von Bis-morpholino-p-dimethylaminophenyl-methan⁸⁾ (XVI) mit Acetylchlorid in absolutem Äther das α -halogenierte Amin XVII dargestellt, das erwartungsgemäß tief gelb gefärbt war.

8) R. A. HENRY u. W. M. DEHN, J. Amer. chem. Soc. 71, 2271 (1949)



Vom Benzaldehyd sich ableitende Carbimmonium-Salze sind farblos ¹⁾.

In XVII jedoch trägt die para ständige Dimethylamino-Gruppe zu einer weitgehenden Delokalisierung der π -Elektronen im Sinne der Grenzformeln XVIIa-c bei, wodurch das Auftreten von Farbigkeit verständlich wird ^{x)}.



Das farbige α -halogenierte Amin XVII ist unter trockenem Stickstoff beliebige Zeit haltbar und löst sich in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln mit intensiver gelber Farbe. In Wasser hydrolysiert es rasch unter Farbverlust und Ausscheidung von p-Dimethylamino-benzaldehyd. Dieses Verhalten konnte auch bei der Aufnahme des UV-Spektrums (Fig. 1) einer 10^{-4} molaren Lösung von XVII in Methylenchlorid beobachtet werden, wobei letzteres trotz Entwässerung über Phosphorpentoxid und Aluminiumoxid noch Spuren Wasser enthielt, die schon Hydrolyse bewirkten. Dadurch ist es verständlich, daß neben der starken Absorptionsbande von XVII bei $\lambda_{\max} = 400 \text{ nm}$ auch eine zunächst kleine Bande für den p-Dimethylamino-benzaldehyd ($\lambda_{\max} = 339 \text{ nm}$) erhalten wurde (Spektrum A), deren Intensität

x) Anmerkung: Ähnliche farbige Kationen wurden von CH. JUTZ, Chem. Ber. 91, 850 (1958) bei Untersuchungen über die VILSMEIER-Aldehydsynthese beobachtet und als Perchlorate nachgewiesen.

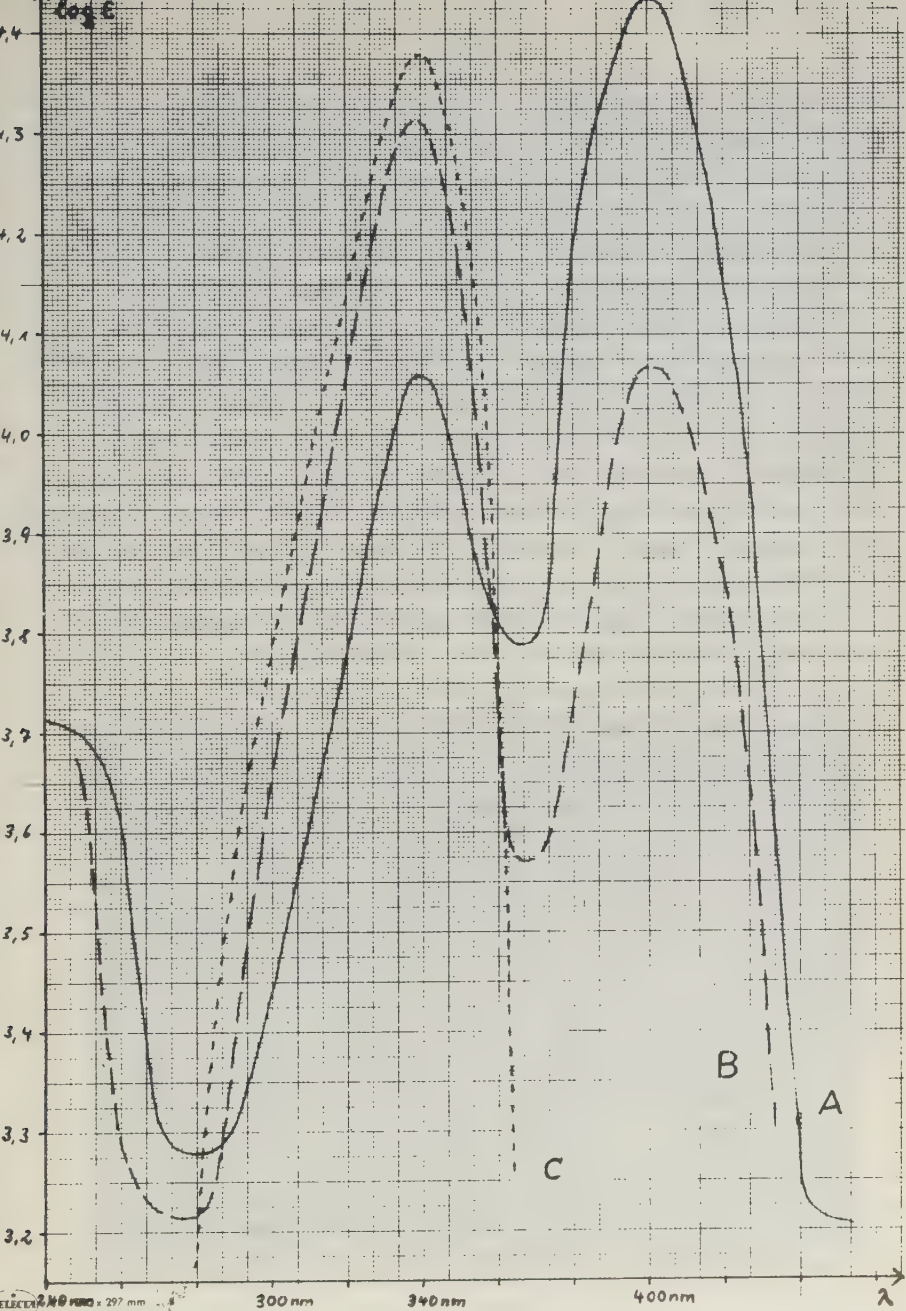


Fig. 1

UV-Spektrum A: N-(α -Chlor-p-dimethylamino-benzyl)-morpholin(XVII) in CH_2Cl_2

" B: Dieselbe Lösung nach ca. 24 Std.

" C: " " Verd. mit H_2O -ges. CH_2Cl_2 u. ca. 72 Std.

jedoch nach mehreren Stunden infolge fortgeschrittener Hydrolyse zugenommen hatte, während sich die von XVII stark verringert hatte (Spektrum B). Um eine quantitative Hydrolyse von XVII zu erreichen, wurde mit wassergesättigtem Methylenchlorid verdünnt. Nach drei Tagen wurde die Absorptionskurve der farblos gewordenen Lösung aufgenommen (Spektrum C). Diese war mit der von reinem p-Dimethylamino-benzaldehyd zum Vergleich gemessenen und in der Literatur bereits beschriebenen Kurve ⁹⁾ nahezu identisch; eine geringe Abweichung im molaren Extinktionskoeffizienten beim Maximum ($\log \epsilon_{\max} = 4,38$ statt bei reinem Aldehyd $\log \epsilon_{\max} = 4,44$) dürfte auf im Gleichgewicht sich bildendes Aminoal (XVI) zurückzuführen sein (vgl. entsprechende Formulierungen S. 5).

Die Konstitution des Salzes XVII konnte durch Analyse und IR-Spektrum gesichert werden. Letzteres (Fig. 2) zeigt bei $6,02\mu$ (1660 cm^{-1}) die der C=N-Valenzschwingung zuzuordnende Bande, die auf Grund der Konjugation mit dem aromatischen Kern im Vergleich zu der kurz vor $6,00\mu$ auftretenden Bande einfacher Carbimonium-Salze ¹⁰⁾ etwas zu größerer Wellenlänge verschoben liegt. Erwartungsgemäß ist diese Bande bei dem noch zu besprechenden Umsetzungsprodukt XIX verschwunden (Fig. 2), was für diese Zuordnung spricht.



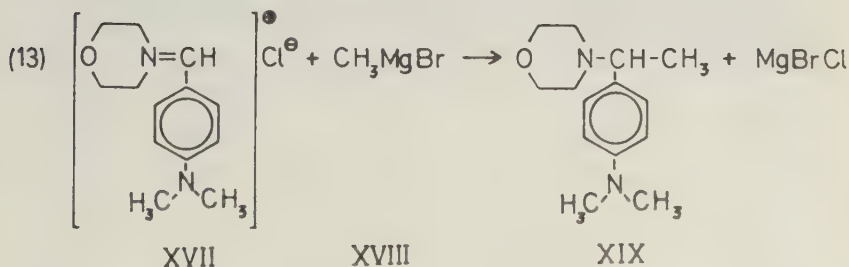
Fig. 2

Oberes IR-Spektrum: N-(α -Chlor- p-dimethylaminobenzyl)- morpholin (XVII)(inKBr)
Unteres IR-Spektrum: 1-Morpholino-1-p-dimethylaminophenyl-äthan (XIX)(als Film)

⁹⁾ J.S. SPLITTER u. M. CALVIN, J. Org. Chem. 20, 1094 (1955)

¹⁰⁾ L. KOCH, Dissertation Marburg 1959

In Analogie zur Darstellung der monoquartären Salze VII, X und XII sollte sich das farbige α -halogenierte Amin XVII mit Trimethylamin zu einem farblosen monoquartären Salz umsetzen lassen, dessen Lösung in einem wasserfreien, aprotischen Lösungsmittel infolge der Gleichgewichtseinstellung wieder die Farbe des Kations XVII a-c hätte zeigen müssen. Leider trat eine derartige Reaktion aber weder mit Trimethylamin noch mit anderen tertiären Aminen ein. Man beobachtet lediglich auf Zusatz von tertiärem Amin in großem Überschuß eine leichte Aufhellung der farbigen Lösung von XVII in Acetonitril, durch Zugabe von absolutem Äther konnte jedoch kein monoquartäres Salz ausgefällt werden. Betrachtungen am Kalottenmodell lehrten, daß die Ursache für das Mißlingen dieser Versuche eine sterische Hinderung der Reaktion am Carbonium-Kohlenstoffatom (Struktur XVII b) sein könnte; nicht auszuschließen ist aber auch, daß infolge der Delokalisierung der positiven Ladung über das ganze Molekül die Nucleophilie der tertiären Amine zu einer Reaktion am Kohlenstoffatom nicht ausreicht. Methylmagnesiumbromid (XVIII) als starker nucleophiler Reaktionspartner vermag sich jedoch mit XVII umzusetzen. Durch Schließen der Carbonium-Lücke (Struktur XVII b) und damit unter Verlust der Farbigkeit entsteht XIX, ein farbloses, viskoses Öl, dessen Konstitution durch Analyse und NMR-Spektrum gesichert wurde.



Das in Fig. 3 wiedergegebene NMR-Spektrum von XIX erlaubt eine klare Zuordnung der Signale. Die Verschiebung gegen Tetramethylsilan (TMS) als Standard sowie Aufspaltung und Intensität der Signale ist mit folgenden Annahmen vereinbar; ausgehend von der größten Verschiebung liegen für $\delta = 7,20$ ppm (a) und $\delta = 6,70$ ppm (b) zwei aufgespaltene Signale für je zwei äquivalente Protonen am Phenylkern symmetrisch zueinander, wie man es in Vergleichsspektren¹¹⁾ für Verbindungen mit zwei ungleichartigen p-Substituenten am Phenylkern findet; das zu niedrigstem Feld (höchstem ppm-Wert) verschobene Signal ist den beiden in m-Stellung zur Dimethylamino-Gruppe stehenden Phenyl-Protonen zuzuordnen. Es folgt für $\delta = 3,60$ ppm (c) das aufgespaltene Signal der vier Protonen für die beiden dem Sauerstoff benachbarten CH_2 -Gruppen im Morpholinring sowie für $\delta = 3,18$ ppm (d) das Signal des einzelnen Protons der zwischen Morpholinring und Phenylkern stehenden CH-Gruppe, das auf Grund der Kopplung mit den drei Protonen der nachbarständigen Methylgruppe zum Quadruplett aufgespalten ist (Kopplungskonstante $J = 7$ Hz). Anschließend liegt bei $\delta = 2,88$ ppm (e) ein scharfes Singulett für die sechs Protonen der Dimethylaminogruppe, darauf folgt bei $\delta = 2,35$ ppm (f) das Signal der vier Protonen für die beiden am Stickstoff stehenden CH_2 -Gruppen im Morpholinring. Die kleinste Verschiebung bei $\delta = 1,28$ ppm (g) zeigen die drei Protonen der in XVII eingeführten CH_3 -Gruppe, deren Signal auf Grund der Kopplung mit dem benachbarten Proton der CH-Gruppe zum Duplett aufgespalten ist (Kopplungskonstante wie für (d) $J = 7$ Hz). Das Flächenverhältnis (Intensität) der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenanzahl überein (a:b:c:d:e:f:g = 2:2:4:1:6,3:4:3).

11) VARIAN NMR-Spectra-Catalog 1962/63

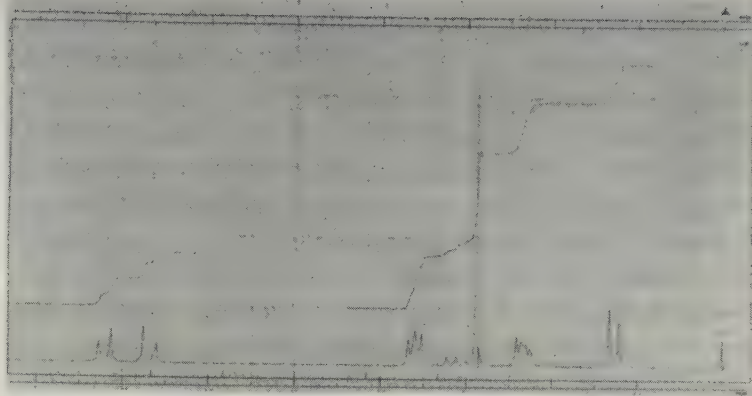
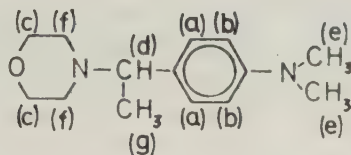


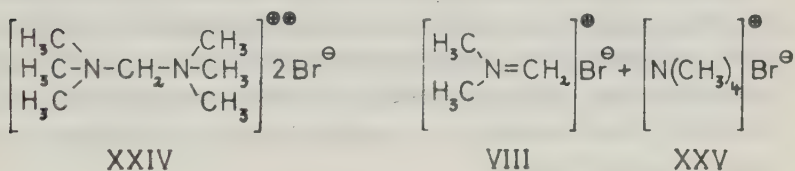
Fig. 3

NMR-Spektrum von: 1-Morpholino-1-p-dimethylaminophenyl-äthan (XIX)
(als Reinsubstanz)

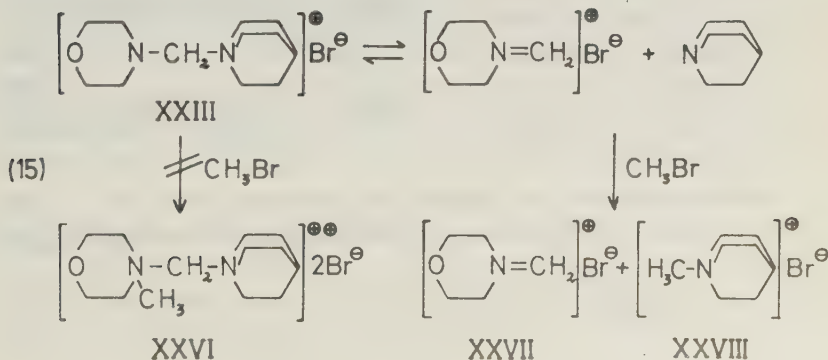


Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
2,80	7,20	(a)	2	2
3,30	6,70	(b)	2	2
6,40	3,60	(c)	4	4
6,82	3,18	(d)	1	1
7,12	2,88	(e)	6	6,3
7,65	2,35	(f)	4	4
8,72	1,28	(g)	3	3

Mit dem Salz XXIII, das an der Luft kurze Zeit unverändert blieb und anscheinend der stabilste Vertreter dieser Reihe war, wurde nun ein Versuch zur Darstellung eines bisquartären Salzes der Methylen-diamin-Reihe unternommen. Bisher wurde als einziges derartiges Salz das Hexamethyl-methylen-diammonium-dibromid (XXIV) beschrieben und versucht, seine Struktur hinreichend zu unterscheiden von dem möglicherweise auch vorliegenden äquimolaren Gemisch aus Carbimonium-Salz VIII und quartärem Ammoniumsalz XXV ^{14, 15)}.



Ein weiteres bisquartäres Salz konnte nun durch Umsetzung des mono-quartären Salzes XXIII mit Methylbromid in wasserfreiem Acetonitril zugänglich sein. XXIII löste sich nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur vollständig, und es schieden sich dann innerhalb von mehreren Wochen große, farblose Kristalle aus, die sich jedoch als reines Carbimonium-Salz XXVII erwiesen, während aus der Mutterlauge durch Zugabe von absolutem Äther N-Methyl-chinuclidinium-bromid (XXVIII) ausfällt und als Pikrat identifiziert wurde.

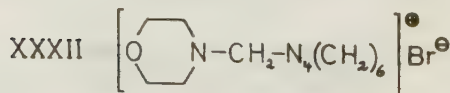
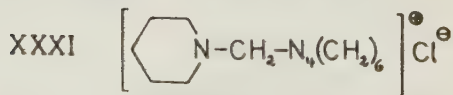
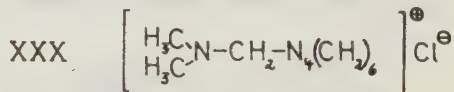
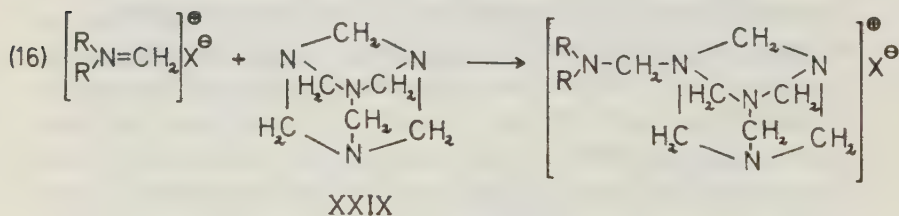


14) W. LEHNERS, Dissertation Marburg 1955

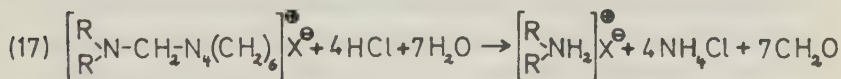
15) E. RITTER " " 1964

Es hatte sich also nicht das gewünschte bisquartäre Salz XXVI gebildet. Aus dem in Lösung im Gleichgewicht mit Carbimonium-Salz und Chinuclidin vorliegenden monoquartären Salz hatten bis zu dessen völliger Spaltung Chinuclidin und Methylbromid unter Quaternierung zu XXVIII reagiert, wobei aus dem entstandenen Gemisch der Salze XXVII und XXVIII das α -halogenierte Amin XXVII mit der Zeit auskristallisiert war. Man kann diesen Versuch als einen weiteren Hinweis darauf werten, daß die monoquartären Salze in Lösung im Gleichgewicht mit Carbimonium-Salz und tertiärem Amin im Sinne von Gl. (11) vorliegen.

Als weiteres tertiäres Amin habe ich Hexamethylenetetramin (XXIX) eingesetzt, bei dem ähnlich günstige sterische Verhältnisse vorliegen wie beim Chinuclidin. Trotz viel geringerer Basizität erfolgte auch hier die Reaktion mit den Carbimonium-Salzen zu den entsprechenden monoquartären Salzen in wasserfreiem Methylenchlorid oder Acetonitril innerhalb weniger Minuten.



Erfreulich war die Tatsache, daß die Stabilität der dargestellten Salze XXX - XXXII, besonders gegen Luftfeuchtigkeit, größer als bei allen bisher erhaltenen monoquartären Salzen war. Entscheidend hierfür ist vielleicht die Tatsache, daß der quartäre Stickstoff symmetrisch von vier Aminomethyl-Gruppierungen umgeben ist, von denen drei noch zusätzlich in ein sehr stabiles Ringsystem eingebaut sind. Die Verbindung XXXII zeigte an der Luft erst nach einigen Stunden sehr schwachen Geruch nach Formaldehyd und blieb dann mehrere Tage praktisch unverändert. Schwerlöslichkeit und Empfindlichkeit höheren Temperaturen gegenüber machten jedoch ein weiteres Reinigen der Salze durch Umkristallisieren aus Acetonitril oder Dimethylformamid nicht möglich. In Wasser sind die Salze leicht löslich, es tritt sofort Hydrolyse unter Formaldehydbildung ein, während in wässriger Salzsäure nach einiger Zeit quantitative Zersetzung erfolgt nach der Gleichung:

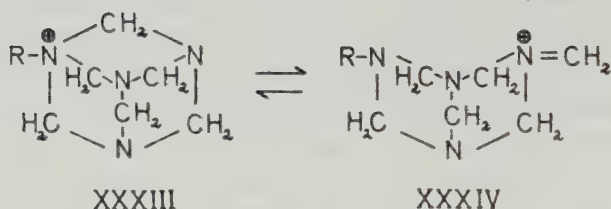


In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß auch die schon lange Zeit bekannten quartären Salze des Hexamethylentetramins monoquartäre Salze einer Methylendiamin-Verbindung darstellen und damit leicht der hydrolytischen Spaltung unterliegen, was M. DELEPINE sowie M. SOMMELET zur Synthese primärer Amine bzw. Aldehyde ausnutzten^{16, 17)}. Für die SOMMELET-Aldehydsynthese hat vor wenigen Jahren PH. LE HÉNAFF¹⁸⁾ aus kinetischen Messungen einen interessanten Reaktionsmechanismus abgeleitet, nach welchem das monoquartäre Hexamethylentetrammonium-Ion XXXIII sich im Gleichgewicht mit dem Carbimonium-Ion XXXIV befindet, das gleichzeitig auch den tertiären Aminanteil im Molekül enthält. Diese Annahme steht also im Einklang mit meinen Befunden über das Verhalten der monoquartären Salze der Diamino-methan-Reihe.

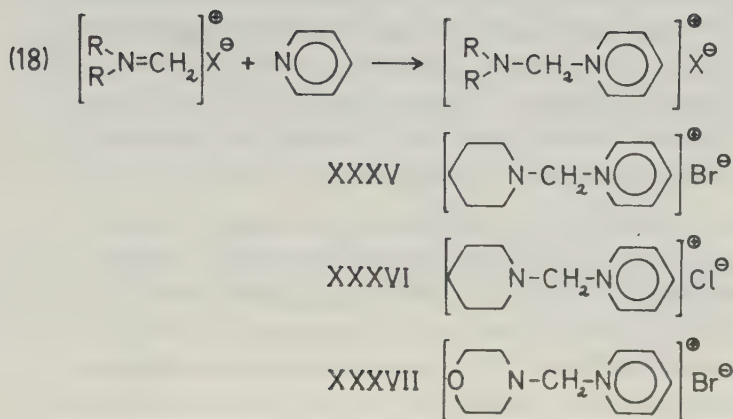
16) Bull. Soc. chim. France, 3 13, 355 (1895); 17, 290 (1897)

17) Bull. Soc. chim. France, 4 17, 82 (1915); 23, 96 (1917)

18) Ann. Chimie (13), 7, 367 - 96 (1962)



Es sollte anschließend geklärt werden, ob das Reaktionsvermögen der α -halogenierten Amine auch zur Quaternierung eines sehr schwach basischenamins wie Pyridin ausreicht. Dieses schien überraschenderweise nicht der Fall zu sein, da bei einem ersten Versuch durch Zugabe von absol. Äther zu einer Lösung von N-Brommethyl-piperidin (XI) und überschüssigem Pyridin in wasserfreiem Acetonitril nur unverändertes Carbimonium-Salz ausgefällt wurde. Da bei Raumtemperatur das darzustellende Pyridinium-Salz XXXV aber möglicherweise infolge der für die monoquartären Salze wiederholt formulierten Gleichgewichtseinstellung schon quantitativ in Carbimonium-Salz und Pyridin zerfallen sein konnte, wurde der Versuch in reinem Pyridin und bei tiefen Temperaturen wiederholt. Tatsächlich löste sich das Carbimonium-Salz XI schon bei Zugabe von reinem Pyridin unter schwach exothermer Reaktion, und aus der erhaltenen klaren Lösung konnte durch Abkühlen auf -30°C und Ausfällen mit vorgekühltem, absolutem Äther das gesuchte Pyridiniumsalz XXXV isoliert werden. Auf gleichem Wege wurden auch die Salze XXXVI und XXXVII erhalten.

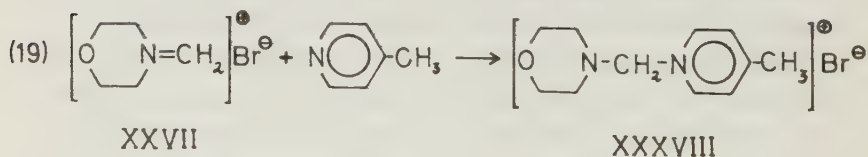


Die Konstitution der Salze XXXV - XXXVII wurde durch Analyse der Hydrolyseprodukte gesichert. Bei Raumtemperatur sind die Salze unter trockenem Stickstoff nur kurze Zeit haltbar und zerfallen bald. An der Luft zerlaufen sie sehr rasch unter Spaltung in Pyridin und die entsprechenden Carbimonium-Salze, die alsbald unter Formaldehydbildung hydrolysieren. Um die vollständige Spaltung bei Raumtemperatur zu zeigen, genügte es, das Salz XXXV bei etwa $+30^{\circ}\text{C}$ längere Zeit mit absolutem Äther zu waschen; aus der Ätherphase konnte dann das Pyridin mit Phenacylbromid als Phenacyl-pyridinium-bromid (80 % d. Th) gefällt werden, während das reine α -halogenierte Amin XI (98 % d. Th) ungelöst hinterblieb.

Offensichtlich liegen auch diese, den zuvor beschriebenen monoquartären Salzen der Methylendiamin-Reihe analogen Pyridiniumsalze in polaren, aprotischen Lösungsmitteln in einem Gleichgewicht vor, das hier aller-

dings schon bei Raumtemperatur völlig zugunsten von Carbimonium-Salz und tertiärer Aminkomponente verschoben ist. Diese überraschende Thermolabilität dürfte einerseits in der starken Beanspruchung der Bindungselektronen zwischen Methylenkohlenstoff und quartärem Pyridinstickstoff zum elektronenziehenden Pyridinkern hin begründet sein, andererseits aber auch in der energetisch begünstigten Bildung mesomeriestabilisierter Spaltungsprodukte. Ähnliches Verhalten zeigten einige von F. KRÖHNKE¹⁹⁾ beschriebene Bis-pyridinium-Salze, die ebenfalls bei Raumtemperatur unter Pyridinabgabe zerfielen und deren Spaltungsreaktionen in manchen Fällen umkehrbar waren.

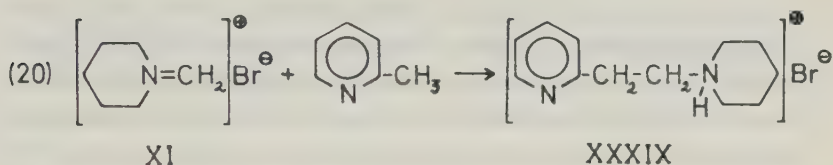
Um zu etwas thermostabileren Salzen zu gelangen, mochte es von Vorteil sein, 2-Methyl- oder 4-Methyl-pyridin einzusetzen, da deren Basizitätskonstanten etwa um eine Zehnerpotenz größer sind als die des Pyridins²⁰⁾. Nach schwach exotherm verlaufender Reaktion von N-Brommethyl-morpholin (XXVII) in reinem 4-Methyl-pyridin wurde auch erwartungsgemäß mit absolutem Äther bei -30°C das monoquartäre Salz XXXVIII ausgefällt. Es war unter trockenem Stickstoff bei Raumtemperatur längere Zeit ohne Zerfließen haltbar; an der Luft hydrolysierte es sofort unter Bildung von 4-Methyl-pyridin und Formaldehyd.



19) F. KRÖHNKE, Angew. Chem, 65, 622 (1953)

20) H. A. STAAB, Einf. in d. theor. Örg. Chemie, Aufl. 1959, S. 632

Aus 2-Methyl-pyridin und N-Brommethyl-piperidin (XI) wurde jedoch nicht das entsprechende monoquartäre Salz erhalten. Nachdem bei Raumtemperatur keine Reaktion wahrnehmbar war, erwärmte ich schwach unter Zusatz von wenig Acetonitril bis zur klaren Lösung; durch Zugabe von absolutem Äther gelang es anschließend, ein Salz zu fällen, das sich als das Hydrobromid von 2-(Piperidino-äthyl)-pyridin (XXXIX) erwies. Das Bis-pikrat der freien Base zeigte mit der auf anderen Wegen ²¹⁾ bereits dargestellten Vergleichssubstanz den gleichen Schmp. von 159° C.



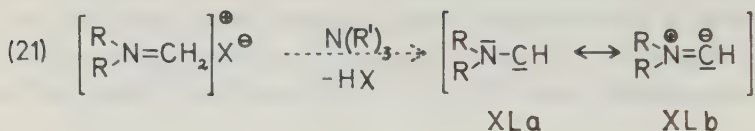
Die α -ständige Methylgruppe zum Pyridinstickstoff scheint dessen Quaternierung durch das α -halogenierte Amin zu behindern, so daß als Konkurrenzreaktion eine Aminomethylierung an der CH-aciden Methylgruppe im Sinne einer MANNICH-Reaktion eingetreten war. Beim 4-Methyl-pyridin dagegen war glatte Quaternierung am Pyridinstickstoff erfolgt; hier entfällt die sterische Behinderung durch die Methylgruppe.

Von Interesse schien weiter, wie sich die Carbimonium-Salze solchen tertiären Aminen gegenüber verhalten, deren Quaternierung auf Grund ihres räumlichen Aufbaues sterisch so stark behindert ist, daß sie nur noch Protonen addieren können, die sie auf Grund ihrer Basizität vielleicht aus den Carbimonium-Ionen abzulösen in der Lage sind. Als solche boten sich von S. HÜNIG u. M. KIESSEL ²²⁾ untersuchte Amine wie Äthyl-diisopropyl-amin oder Äthyl-dicyclohexyl-amin an, die infolge ihrer starken Verzweigung schwere Alkylierbarkeit und hohe Basizität gegenüber Protonen in sich vereinigen. Sie wurden deshalb als spezifische

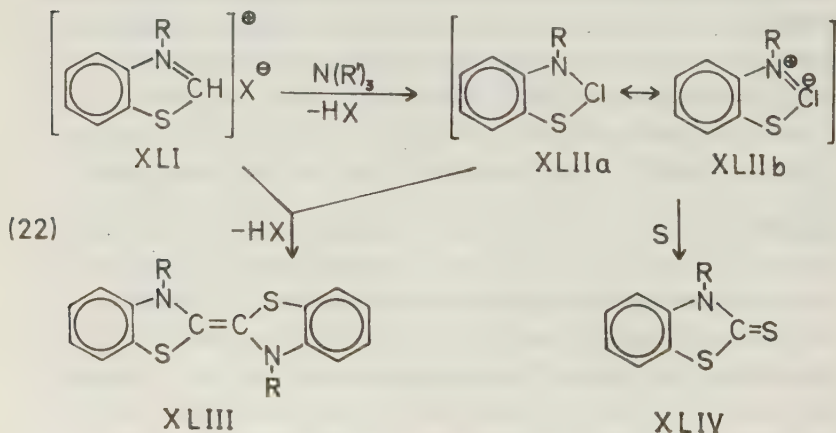
21) H. E. REICH u. R. LEVINE, J. Amer. chem. Soc. 77, 4913 (1955)

22) S. HÜNIG u. M. KIESSEL, Chem. Ber. 91, 380 (1958)

Protonenacceptoren bei Dehydro-halogenierungs-Reaktionen erfolgreich verwendet. Wenn es nun gelingen würde, mit diesen Basen aus Carbimonium-Salzen ein Proton vom Carbonium-Kohlenstoffatom abzuspalten, dann sollten als sehr reaktive Zwischenstufen Dialkylamino-carbene (XL a $\leftrightarrow$ XL b) gebildet werden.



Auf diesem Wege sind bereits von verschiedenen Autoren^{23, 24, 25)} z. B. durch Deprotonierung von Benzthiazolium-Salzen (XLI) Carbene mit zwei Heteroatomen (XLII a $\leftrightarrow$ XLII b) erzeugt und in Form ihrer Dimerisierungsprodukte (XLIII) oder durch Abfangen mit geeigneten Reaktionspartnern nachgewiesen worden (z. B. mit Schwefel als XLIV).



23) H. W. WANZLIK u. H. J. KLEINER, Angew. Chem. 75, 1204 (1963);
Chem. Ber. 96, 3024 (1963)

24) H. QUAST u. S. HÜNIG, Angew. Chem. 76, 989 (1964)

25) W. FRIEDRICH, H. KEHR, F. KRÖHNKE u. P. SCHILLER, Chem. Ber. 98, 2022 (1965)

Die nucleophile Reaktivität dieser Heterocarbene steht im Gegensatz zum allgemeinen elektrophilen Verhalten der durch ein Elektronensextett am Carbenkohlenstoff gekennzeichneten normalen Carbene, wie das beispielsweise die Grenzstruktur XLII a veranschaulicht. Sie ist begründet in der Resonanz zwischen dem elektronenarmen Carbenkohlenstoff und den elektronenreichen Heteroatomen, ausgedrückt durch die Grenzstruktur XLII b, und ist damit dem Reaktionsverhalten der in gleicher Weise durch mesomere Grenzstrukturen beschreibbaren Isonitrile ($\text{R}-\bar{\text{N}}=\text{Cl} \leftrightarrow \text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{Cl}}$) analog.

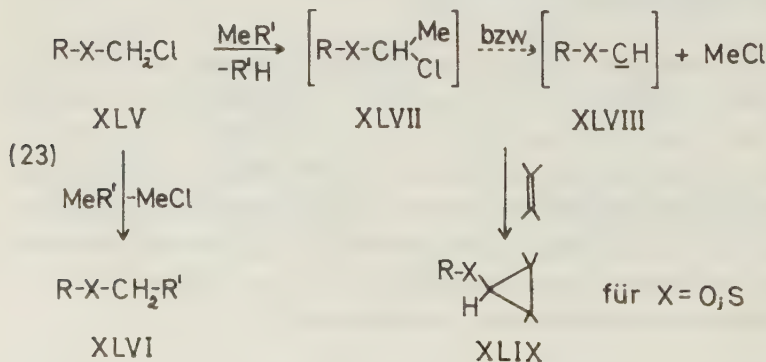
Entsprechend diesem Verhalten konnte man also bei den durch Deprotonierung von Carbimonium-Salzen nach Gl. (21) darzustellenden Dialkyl-amino-carbenen eventuell mit der Bildung von Dimerisierungsprodukten sowie auf Grund der Mesomerie $\text{XL a} \leftrightarrow \text{XL b}$ mit nucleophiler Reaktivität rechnen. Es war aber für diese noch unbekannten Verbindungen nicht auszuschließen, daß im Gegensatz zu den schon beschriebenen Carbenen mit zwei Heteroatomen das eine Stickstoffatom nicht zur Absättigung der Elektronenlücke am Carbenkohlenstoff ausreicht und auf Grund der Grenzstruktur XL a noch elektrophile Reaktivität vorherrscht. Als Kriterium für ein solches Verhalten von Carbenen dient im allgemeinen die Addition an eine olefinische Doppelbindung unter Ausbildung einer Cyclopropan-Struktur.

Die Carbimonium-Salze N-Brommethyl-piperidin (XI) und N-Brommethyl-morpholin (XXVII) ergaben in wasserfreiem Methylenchlorid oder Acetonitril mit Äthyl-dicyclohexyl-amin als Protonenacceptor gelb bis rot gefärbte Lösungen, deren Farbe sich innerhalb mehrerer Stunden noch vertiefte. Beim Aufarbeiten wurden stets rote, harzige Produkte erhalten, aus denen neben etwas Äthyl-dicyclohexyl-ammonium-bromid auf gaschromatographischem Wege lediglich nicht umgesetztes Amin und Bis-piperidino- bzw. Bis-morpholino-methan nachgewiesen werden konnten.

Es gelang jedoch in keinem Falle, Dimerisierungsprodukte sowie mit zugesetztem Schwefel oder Cyclohexen die entsprechenden Abfangprodukte von Carbenzwischenstufen $\text{XL a} \leftrightarrow \text{XL b}$ zu isolieren und damit einen Nachweis für deren Entstehung zu führen.

II. Umsetzung α -halogenerter Amine mit metallorganischen Basen:

Es wurde nun versucht, diese Zwischenstufen aus den α -halogenierten Aminen auf dem Wege der α -Eliminierung von Halogenwasserstoff mit metallorganischen Basen zu erzeugen. In den letzten Jahren haben U. SCHÖLLKOPF und Mitarbeiter²⁶⁾ aus α -halogenierten Äthern bzw. Thioäthern entsprechende Carbene mit einem Sauerstoff bzw. Schwefel als Heteroatom auf Grund der Anlagerung an olefinische Doppelbindungen zu Cyclopropanderivaten postuliert und als elektrophile Reaktionszwischenstufen charakterisiert. Dabei wurde die Halogenverbindung XLV durch eine geeignete metallorganische Base einerseits in einer unerwünschten Konkurrenzreaktion zum Endprodukt XLVI substituiert, andererseits aber auch zum Zwischenprodukt XLVII metalliert, das unter Abspaltung von Metallhalogenid das gewünschte Carben XLVIII ergab. Allerdings wird in der neueren Literatur von W. KIRMSE diskutiert²⁷⁾, ob das Carben XLVIII überhaupt gebildet wird und als reaktive Zwischenstufe nicht das metallierte Produkt XLVII angesehen werden muß. Solche hochreaktiven Zwischenstufen mit Halogen und Metall am gleichen Kohlenstoffatom wurden inzwischen bei tiefen Temperaturen als beständig erkannt²⁸⁾, sie addieren sich analog den Carbenen an Olefine unter Bildung von Cyclopropan-derivaten (XLIX) und werden auch als Carbenoide bezeichnet.

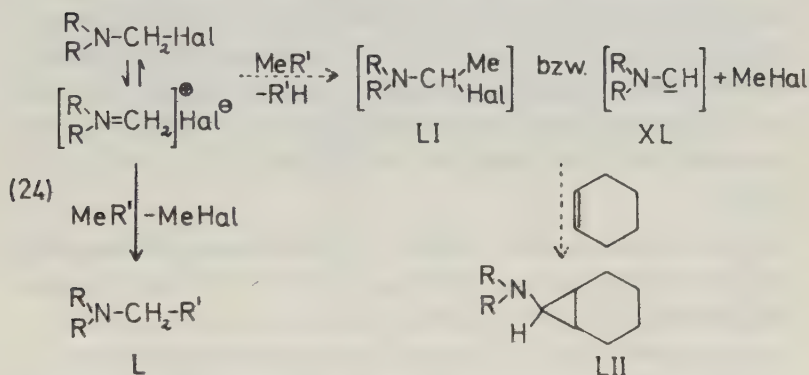


26) U. SCHÖLLKOPF, A. LERCH u. J. PAUST, Chem. Ber. 96, 2266 (1963)
 " " u. W. PITTEOFF, Chem. Ber. 97, 636 (1964)
 " , G. J. LEHMANN, J. PAUST u. H. D. HÄRTL, Chem. Ber. 97, 1527 (1964)

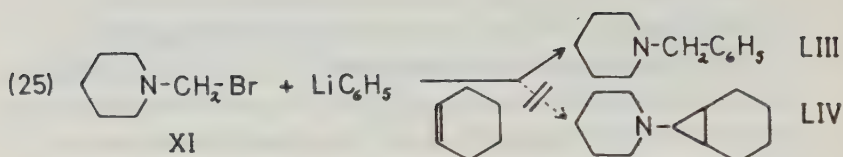
27) W. KIRMSE, Angew. Chem. 77, 1 (1965)

28) Nachr. Chem. Techn. 13, 405 (1965)

Es war darum von Interesse festzustellen, ob aus α -halogenierten Aminen, deren Carbimonium-Salzstruktur (III) im Gleichgewicht mit der kovalenten Struktur (II) formuliert wird ^{1, 4)}, mit metallorganischen Basen neben Substitutionsprodukten (L) auch reaktive Zwischenstufen im Sinne der Formeln XL bzw. LI erzeugt und durch Anlagerung an die Cyclohexen-Doppelbindung unter Bildung von Norcaran-Derivaten (LII) charakterisiert werden können.

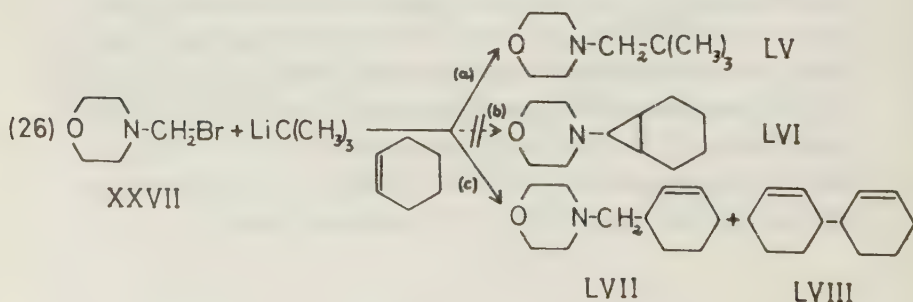


Nachdem mit Kalium-t-butanolat oder mit Natrium-amid keine klaren Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden lithiumorganische Basen angewendet. Dabei wurde aus einer Suspension von N-Brommethyl-piperidin (XI) in einem Cyclohexen-Äther-Gemisch nach Umsetzung mit Phenyllithium lediglich das Substitutionsprodukt N-Benzyl-piperidin (LIII) in recht guter Ausbeute isoliert. Es konnten gaschromatographisch keine weiteren Produkte (z. B. LIV) nachgewiesen werden, die auf das Auftreten einer Zwischenstufe im Sinne von LI bzw. XL hingewiesen hätten.



Um die Substitutionsreaktion einzuschränken, wurde t-Butyllithium als Base eingesetzt, bei der auf Grund der sterischen Hinderung die Eliminierung eines Protons gegenüber der Substitution begünstigt sein sollte. Die leicht zersetzliche und darum auf -40° C gekühlte ätherische Lösung dieser Base wurde über mehrere Stunden in eine auf etwa -30° C gekühlte Suspension von N-Brommethyl-morpholin (XXVII) in reinem Cyclohexen getropft.

Nach dem Aufarbeiten wurde außer dem Substitutionsprodukt N-Neopentyl-morpholin (LV) eine Fraktion vom Sdp. $_{0,1} = 62 - 64^{\circ}$ C erhalten, aus der gaschromatographisch zwei Substanzen isoliert und als 3-Morpholino-methyl-cyclohexen (LVII; ca. 8 %) und 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII; ca. 1 - 2 %) identifiziert werden konnten. Ein Hinweis auf die Entstehung von 7-Morpholino-norcaran (LVI) infolge Addition einer reaktiven Zwischenstufe im Sinne von XL bzw. LI an die Cyclohexendoppelbindung wurde jedoch nicht erhalten.



Die Identifizierung der Produkte LVII und LVIII erfolgte durch Analyse sowie Vergleich von Gaschromatogramm, IR- und NMR-Spektrum mit den in einem späteren Abschnitt dieser Arbeit beschriebenen und auf eindeutigem Wege dargestellten Substanzen. Aus dem in Fig. 4 wieder-gegebenen Gaschromatogramm geht die Identität der einander entsprechenden Verbindungen aus den gleichen Retentionszeiten hervor.

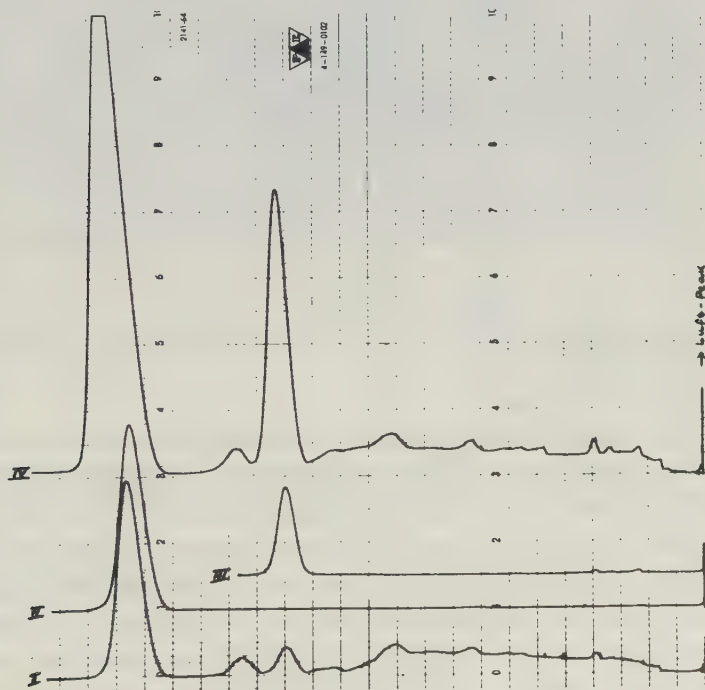


Fig. 4

Gaschromatogramm	I: Fraktion $Kp_{0,1} = 62 - 64^{\circ} \text{C}$ aus der Umsetzung nach Gl. (26)
"	II: 3-Morpholinomethyl-cyclohexen (LVII) aus der Umsetzung nach Gl. (31)
"	III: 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) aus der Umsetzung nach Gl. (31)
"	IV: Gemisch der in Gaschromatogramm I, II, III eingesetzten Substanzen

Die Analyse von LVII erlaubte keine Unterscheidung zu der eventuell auch vorliegenden isomeren Verbindung LVI, aber das IR-Spektrum (Fig. 5) wies im Bereich der C=C-Valenzschwingung eine schwache Bande bei $6,06\mu$ (1650 cm^{-1}) auf, während die bei $3,30\mu$ (3030 cm^{-1}) aufgetretene Bande sowohl CH-Valenzschwingung eines Olefins als auch eines Cyclopropanderivates hätte sein können.

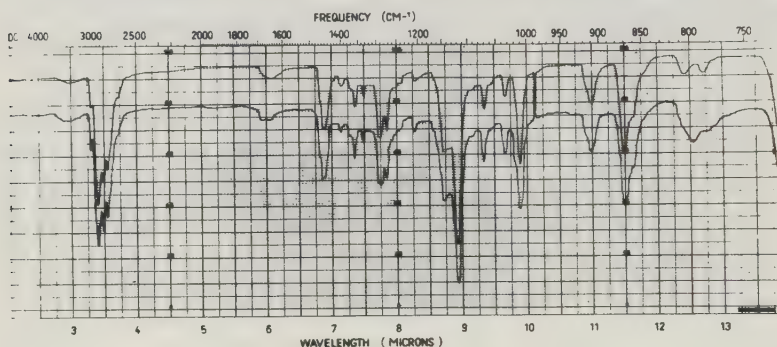


Fig. 5

Oberes IR-Spektrum: 3-Morpholinomethyl-cyclohexen(LVII) aus Umstzg. n. Gl.(26)
 Unteres IR-Spektrum: " " " " " (31)

(beide als Film)

Das NMR-Spektrum (Fig. 6) entschied dann eindeutig für das Vorliegen von LVII. Es zeigt für $\delta = 5,70\text{ ppm}$ (TMS als Standard) das Signal für die zwei olefinischen Protonen (a) im Cyclohexenring, darauf folgt bei $\delta = 3,65\text{ ppm}$ das aufgespaltene Signal der vier Protonen (b) der beiden dem Sauerstoff im Morpholinring benachbarten CH_2 -Gruppen. Symmetrisch dazu liegt noch gut erkennbar bei $\delta = \text{ca. } 2,40\text{ ppm}$ das Signal der vier Protonen (c) der dem Stickstoff im Morpholinring benachbarten CH_2 -Gruppen, wie man es für das im Morpholinring vorliegende A_2B_2 -System erwarten und auch in Vergleichsspektren¹¹⁾ finden kann. Das nur wenig zu höherem Feld verschobene folgende Signal bei $\delta = \text{ca. } 2,20\text{ ppm}$ wäre folgerichtig den Protonen (d) der zwischen Morpholinring und Cyclohexenring stehenden CH_2 -Gruppe zuzuordnen, dagegen liegen die Signale der restlichen Protonen über einen breiten Bereich verstreut und lassen keine weitere Zuordnung zu. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenanzahl hinreichend überein ($a : b : (c + d + \text{Rest}) = 2 : 4,1 : 13,5$).

Der Vergleich der IR- und NMR-Spektren (Fig. 5 u. 6) der nach Gl. (26) und Gl. (31) erhaltenen Verbindungen beweist deren Identität und damit auch die Konstitution LVII.

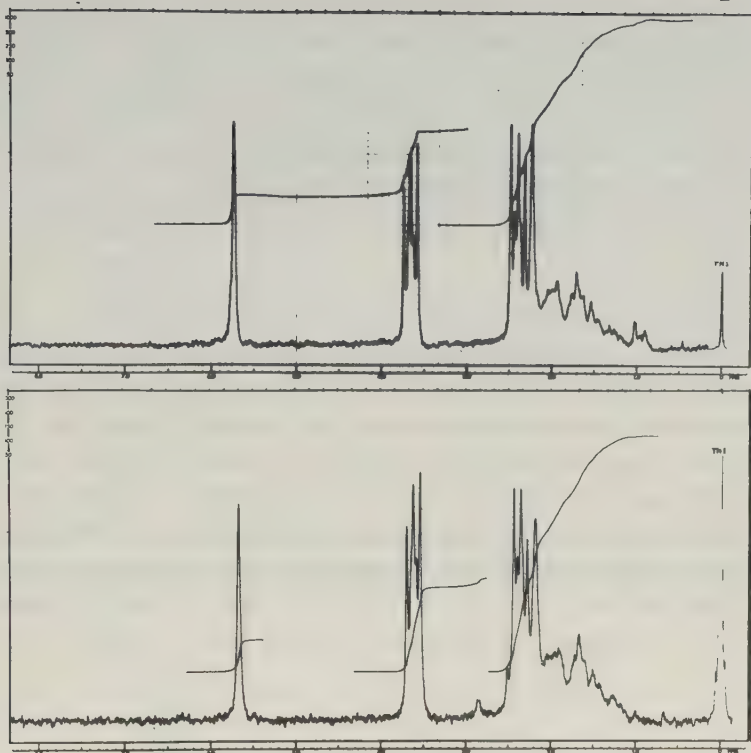
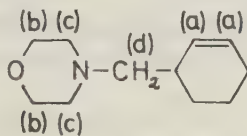


Fig. 6

Oberes NMR-Spektrum: 3-Morpholinomethyl-cyclohexen (LVII) aus Umst²g. n. Gl. (26)
 Unteres NMR-Spektrum: " " " " " " (31)

(beide in CCl₄)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
4,30	5,70	(a)	2	2
6,35	3,65	(b)	4	4,1
ca. 7,60	ca. 2,40	(c)	4	
ca. 7,80	ca. 2,20	(d)	2	
(c) + (d) + Rest			13	13,5

Auch für das nur in sehr geringer Menge abgetrennte 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) erwies sich das NMR-Spektrum (Fig. 7) als identisch mit dem der Vergleichssubstanz. Das Signal der vier olefinischen Protonen (a) erscheint bei $\delta = 5,70$ ppm, das der übrigen Protonen (b) als breites Multipllett zwischen $\delta = \text{ca. } 1,10 - 2,60$ ppm. Das Flächenverhältnis stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenanzahl überein ($a : b = 4 : 14,3$).

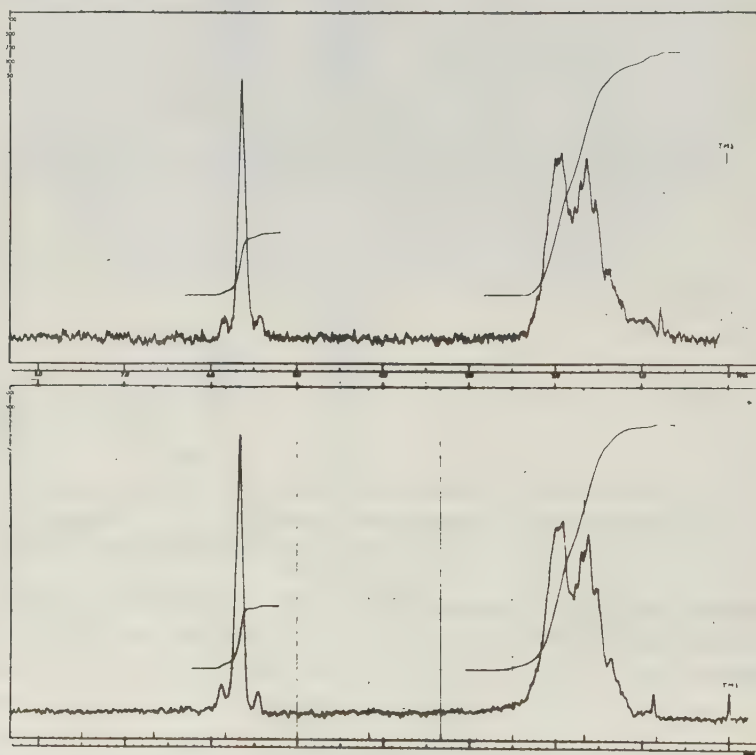
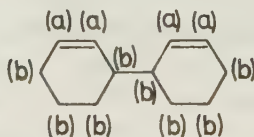


Fig. 7

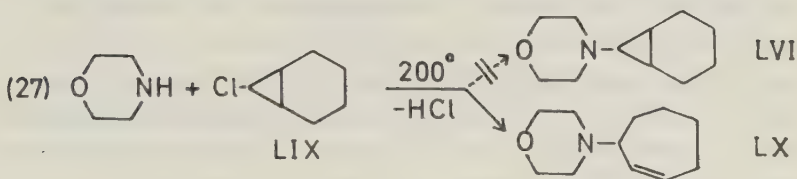
Oberes NMR-Spektrum: 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) aus Umstzg. n. Gl. (26)
 Unteres NMR-Spektrum: " " " " " " (31)
 (beide in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
4,30	5,70	(a)	4	4
ca. 8,20	ca. 1,80	(b)	14	14,3

Es kann auf Grund der isolierten Produkte LVII und LVIII nicht darauf geschlossen werden, daß bei der Reaktion nach Gl. (26) eine Zwischenstufe im Sinne von XI bzw. LI aufgetreten ist. Analoge Produkte wurden zwar auch in anderen Fällen durch Einwirkung metallorganischer Basen auf verschiedene Verbindungen erhalten und ihre Entstehung über carbenoide Zwischenstufen interpretiert^{29,30)}. Für eine entsprechende Aussage im vorliegenden Fall fehlt jedoch als sicheres Kriterium der Nachweis der Verbindung LVI.

Um zu prüfen, ob sich LVI eventuell in sehr geringer Konzentration unter den im Gaschromatogramm I (Fig. 4) auftretenden Substanzen befand, wurde ein Versuch unternommen, LVI durch Umsetzung von 7-Chlor-norcaran (LIX) mit Morpholin zu erhalten. Da Cyclopropylhalogenide im Reaktionsverhalten Vinylhalogeniden ähneln³¹⁾, wurden Morpholin und das durch Anlagerung von Chlorcarben an Cyclohexen dargestellte³²⁾ 7-Chlor-norcaran (LIX) bei etwa 200° C im zugeschmolzenen Rohr umgesetzt. Das mit etwa 40 % Ausbeute erhaltene Reaktionsprodukt war laut Gaschromatogramm eine einheitliche Verbindung, deren Analyse zwar für LVI stimmte, deren IR- und NMR-Spektrum (Fig. 8 und Fig. 9) jedoch für die Konstitution LX sprachen.



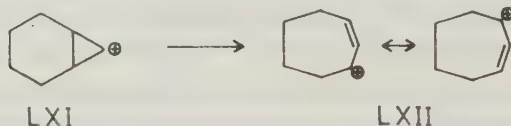
29) G. L. CLOSS u. L. E. CLOSS, Tetrahedron Letters, No. 24, 26 (1960)

30) U. SCHÖLLKOPF u. M. EISERT, Liebigs Ann. Chem. 664, 76 (1963)

31) J. D. ROBERTS u. M. C. CASERIO, Basic Principles of Org. Chem., New York 1965, S. 329

32) G. L. CLOSS u. L. E. CLOSS, J. Amer. chem. Soc. 82, 5723 (1960)

Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt ^{33, 34)}, daß Cyclopropyl-halogenide bei nucleophilem Angriff (z. B. Solvolyse) vorzugsweise nach dem S_N1-Mechanismus substituiert werden, wobei sie jedoch stets unter Ringöffnung eine Umlagerung zu den entsprechenden Allylderivaten erfahren. Ob dabei im ersten Schritt als Zwischenstufe tatsächlich ein Cyclopropyl-Kation im Sinne von LXI auftritt, ist bisher noch ungewiß und wird diskutiert ^{33, 34, 35)}. Auf jeden Fall ist die Umlagerung einer solchen instabilen Zwischenstufe unter Ringöffnung zum mesomerie-stabilisierten Allyl-Kation im Sinne von LXII energetisch begünstigt, wie auch andere Versuche zur Erzeugung von Cyclopropyl-Kationen aus geeigneten Cyclopropanderivaten gelehrt haben ^{35, 36)}.



Mit diesen Ergebnissen steht im Einklang, daß beim nucleophilen Angriff von Morpholin auf 7-Chlor-norcaran (LIX) nicht die gewünschte Verbindung LVI, sondern ausschließlich 3-Morpholino-cyclohepten (LX) erhalten wurde. Der Beweis für seine Konstitution erfolgte durch Vergleich von Gaschromatogramm, IR- und NMR-Spektrum mit einem Präparat, das auf eindeutigen Wege aus Morpholin und 3-Brom-cyclohepten (LXIII) dargestellt wurde, wobei LXIII durch Bromierung von Cyclohepten mit N-Bromsuccinimid gewonnen worden war ³⁷⁾. Auf diese Weise wurde auch aus Piperidin und 3-Brom-cyclohepten das ebenfalls als Vergleichsverbindung benötigte 3-Piperidino-cyclohepten (LXIV) erhalten.

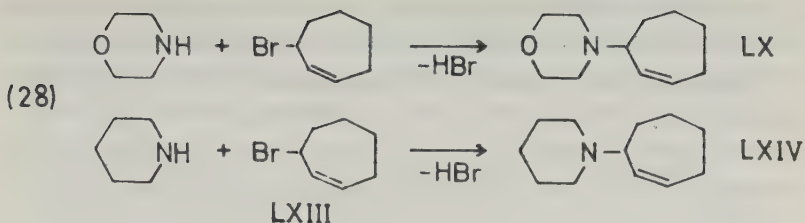
33) J. D. ROBERTS u. V. C. CHAMBERS, J. Amer. chem. Soc. 73, 5034 (1951)

34) S. J. CRISTOL, R. M. SEQUEIRA u. C. H. DE PUY " 87, 4007 (1965)

35) C. H. DE PUY, L. G. SCHNACK, J. W. HAUSER u. W. WIEDEMANN, J. Amer. chem. Soc. 87, 4006 (1965)

36) J. E. HODKINS u. R. J. FLORES, J. Org. Chem. 28, 3356 (1963)

37) A. C. COPE, T. A. LISS u. G. W. WOOD, J. Amer. chem. Soc. 79, 6289 (1957)



Die in Fig. 8 wiedergegebenen IR-Spektren der aus LX und LXIII mit Morpholin erhaltenen Reaktionsprodukte sind identisch und beweisen das Vorliegen von 3-Morpholino-cyclohepten (LX). Es erscheint bei $3,30\mu$ (3030 cm^{-1}) die Bande der olefinischen CH-Valenzschwingung, bei $6,06\mu$ (1650 cm^{-1}) eine schwache Bande der C=C-Valenzschwingung.

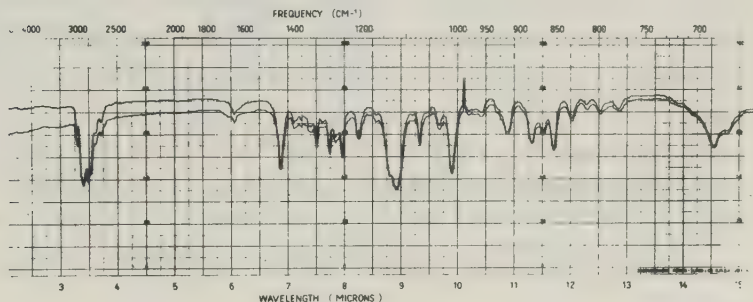


Fig. 8

Oberes IR-Spektrum: 3-Morpholino-cyclohepten (LX) aus Umsetzg. n. Gl. (27)
 Unteres IR-Spektrum: " " " " (28)

(beide als Film)

Das NMR-Spektrum von LX (Fig. 9) zeigt bei $\delta = 5,75$ ppm ein aufgespaltenes Signal für die zwei olefinischen Protonen (a) des Cycloheptenrings. Es folgen zwei symmetrisch zueinander liegende Signale bei $\delta = 3,55$ ppm (b) und $\delta = 2,45$ ppm (d) für je vier Protonen zwei gleichwertiger CH_2 -Gruppen im Morpholinring, wie man es für dieses typische A_2B_2 -System erwarten und in Vergleichsspektren¹¹⁾ finden kann. Zwischen diesen symmetrischen Signalen der Morpholinprotonen liegt bei $\delta = \text{ca. } 3,05$ ppm das aufgesplante

Signal des allylständigen, einzelnen Protons (c) im Cycloheptenring, das durch den benachbarten Morpholin-Stickstoff eine geringere elektronische Abschirmung als die übrigen Allylprotonen besitzt und deshalb bei niedrigerem Feld absorbiert. Die Signale der restlichen Protonen vom Cycloheptenring liegen über einen breiten Bereich verstreut und erlauben keine weitere Zuordnung. Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenanzahl überein (a : b : c : d : Rest = 2 : 4,2 : 1 : 4,2 : 8,3).

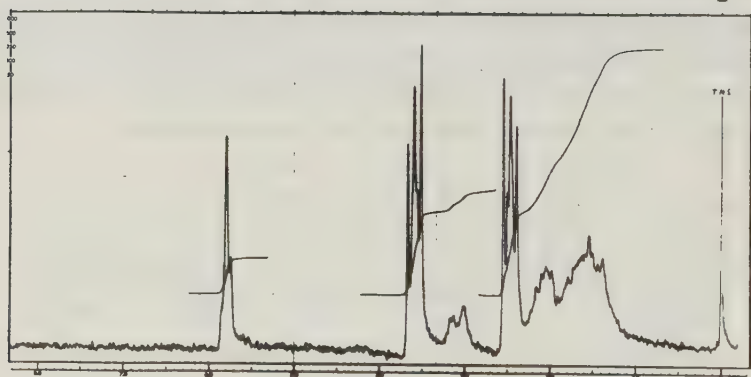
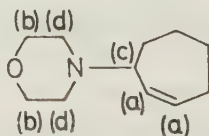


Fig. 9

NMR-Spektrum: 3-Morpholino-cyclohepten (LX) aus Umsetzg. n. Gl. (27)
(in CCl_4)



Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
4,25	5,75	(a)	2	2
6,45	3,55	(b)	4	4,2
ca. 6,95	ca. 3,05	(c)	1	1
7,55	2,45	(d)	4	4,2
		Rest	8	8,3

Im Hinblick auf die Entstehung der Verbindungen LVII und LVIII bei der Umsetzung nach Gl. (26) kann somit keine Aussage gemacht werden, ob dabei eine carbenoide Zwischenstufe im Sinne von XL bzw. LI beteiligt war.

In einem Modellversuch wurde die Einwirkung von N-Brommethylmorpholin (XXVII) auf Cyclohexen ohne Anwesenheit einer metallorganischen Base geprüft, wobei auf gaschromatographischem Wege keine Spur von LVII nachzuweisen war. Damit war ausgeschlossen, daß LVII infolge Aminomethylierung von Cyclohexen durch das Carbimonium-Salz XXVII gebildet worden war, wie dieses in der Literatur für einige Umsetzungen von sekundären Aminen mit Formaldehyd und Olefinen berichtet wird ^{38, 39}). Die Bildung von LVII bei der Umsetzung nach Gl. (26) ist also an die Anwesenheit der metallorganischen Base t-Butyllithium gebunden. Da diese Base infolge sterischer Hinderung das α -halogenierte Amin XXVII nur langsam substituiert, wird wahrscheinlich im Verlaufe der Reaktion auch Cyclohexen durch Austausch eines allylständigen Protons zum Zwischenprodukt LXVa metalliert. Über die Metallierung von Olefinen mit metallorganischen Lösungen berichten A. A. MORTON und Mitarbeiter ⁴⁰) in einer Reihe von Untersuchungen; sie erfolgt stets zuerst in Allylstellung auf Grund der Bildung eines durch Mesomerie stabilisierten Anions. Auch andere Versuche zur Einwirkung von Basen auf Olefine haben gezeigt, daß allylständige Wasserstoffe rascher austauschen als Vinyl-Wasserstoffe ⁴¹). Aus diesem Grund ist es sinnvoll, bei der Reaktion nach Gl. (26) als Zwischenprodukt die metallierte Verbindung LXVa zu formulieren, aus der durch einfache Substitutionsreaktion mit XXVII die Verbindung LVII hervorgehen kann. Auch die in sehr geringer Menge gebildete Verbindung LVIII kann über LXVa entstanden sein, wenn man das bei der Herstellung von t-Butyllithium nicht umgesetzte t-Butylchlorid im Reaktionsgemisch berücksichtigt. Es könnte mit LXVa unter Halogen-Metall-Austausch zu LXVb reagieren, das mit weiterem LXVa zu LVIII substituiert

38) C. J. SCHMIDLE u. R. C. MANSFIELD, J. Amer. chem. Soc. 77, 4636(1955)

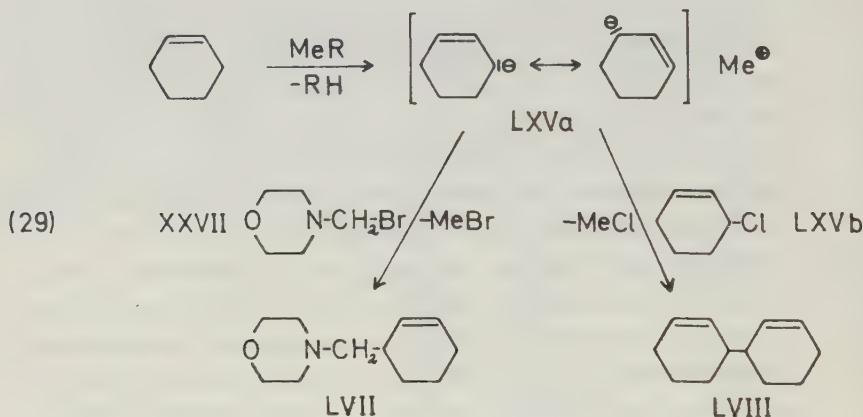
39) G. E. HENNION, C. C. PRICE u. U. C. WOLFF, " " 75, 4297(1953)

40) A. A. MORTON u. M. L. BROWN, " " 69, 160 (1947)

" et al., " " 72, 3785 (1950)

41) D. J. CRAM, Fundamentals of Carbanion Chem., Acad. Press 1965, S. 24

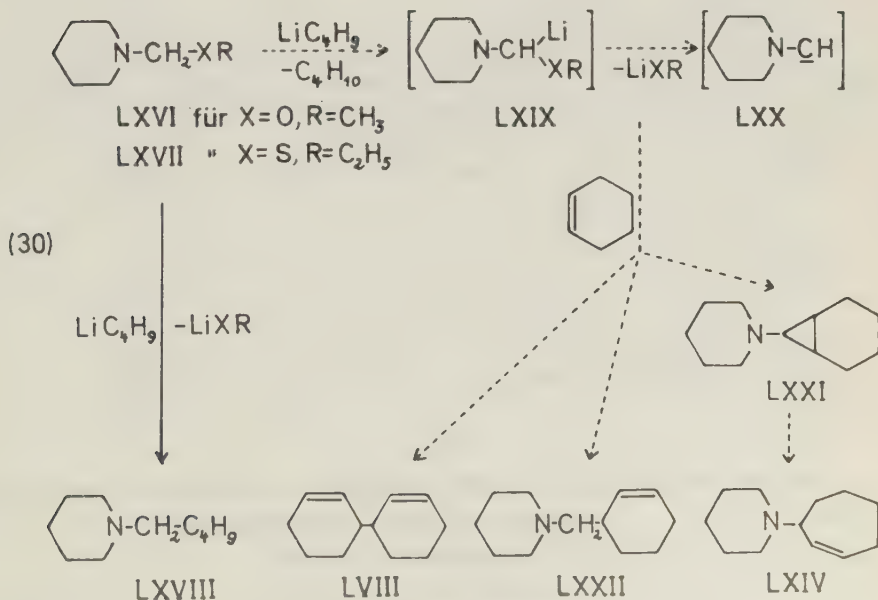
wird. Diese Annahme wurde bestärkt durch einen Versuch, bei dem nach längerer Einwirkung von *t*-Butyllithium auf Cyclohexen ebenfalls in geringen Mengen LVIII gaschromatographisch nachgewiesen werden konnte.



Für die Entstehung der bei der Umsetzung nach Gl. (26) erhaltenen Produkte LVII und LVIII bietet dieses Reaktionsschema eine wahrscheinlichere Erklärung als die Diskussion der Beteiligung einer reaktiven Zwischenstufe im Sinne von XL bzw. LI. Es steht auch im Einklang mit der Tatsache, daß bei der Umsetzung nach Gl. (25) nicht die Produkte LVII und LVIII erhalten wurden, da hier die metallorganische Base Phenyllithium vom α -halogenierten Amin sehr rasch unter Substitution abgefangen und damit der längeren Einwirkung auf Cyclohexen entzogen wurde.

In diesem Zusammenhang seien Versuche erwähnt, bei denen das N,O-Acetal LXVI und das N,S-Acetal LXVII in Gegenwart von Cyclohexen mit *n*-Butyllithium umgesetzt wurden in der Erwartung, daß reaktive Zwischenstufen vom Typ LXIX bzw. LXX entstehen und durch Addition an Cyclohexen zu LXXI charakterisiert werden könnten. Während aus dem rasch reagierenden N,O-Acetal ausschließlich das Substitutionsprodukt LXVIII erhalten wurde, konnten im Fall des langsam reagierenden N,S-Acetals aus einer Fraktion

vom Sdp. $_{0,01} = 66 - 90^{\circ} \text{C}$ gaschromatographisch drei weitere Substanzen festgestellt werden. Ihre Retentionszeiten erwiesen sich identisch mit denen der auf eindeutigen Wege dargestellten Vergleichssubstanzen 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII), 3 Piperidinomethyl-cyclohexen (LXXII) und 3-Piperidino-cyclohepten (LXIV). Es gelang bisher noch nicht, diese Verbindungen aus obiger Fraktion gaschromatographisch sauber abzutrennen und ihre IR-Spektren mit denen der Vergleichssubstanzen zu vergleichen. Die Identität der Retentionszeiten im Gaschromatogramm (Fig. 10) weist jedoch mit weitgehender Sicherheit auf das Vorliegen von LVIII, LXIV und LXXII hin, was ja im Falle der Umsetzung nach Gl. (26) für die Verbindungen LVII und LVIII hinreichend bewiesen werden konnte. Die Bildung von LXIV wäre am einfachsten über das primär entstandene Norcaranderivat LXXI zu erklären; ob dessen Isomerisierung zu LXIV schon bei der Reaktion oder erst während der Nachweisführung im Gaschromatographen (Silikonsäule, 180°C , 1,5 at. He) erfolgt ist, muß noch untersucht werden.



U. SCHÖLLKOPF u. M. EISERT³⁰⁾ beschrieben in entsprechenden Umsetzungen von Benzyl-phenyl-äther mit Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen analoge Reaktionsprodukte und interpretierten ihre Entstehung mit der Annahme der Beteiligung einer energiereichen, radikalischen Phenylcarben-Zwischenstufe. Unter Vorbehalt könnte also eine entsprechende Deutung auch zur Entstehung der Produkte LVIII, LXIV und LXXII nach Gl. (30) versucht werden, wobei die Bildung der Carbenzwischenstufe LXX durch α -Eliminierung von Lithiumäthyl-mercaptid aus LXIX erfolgen kann.

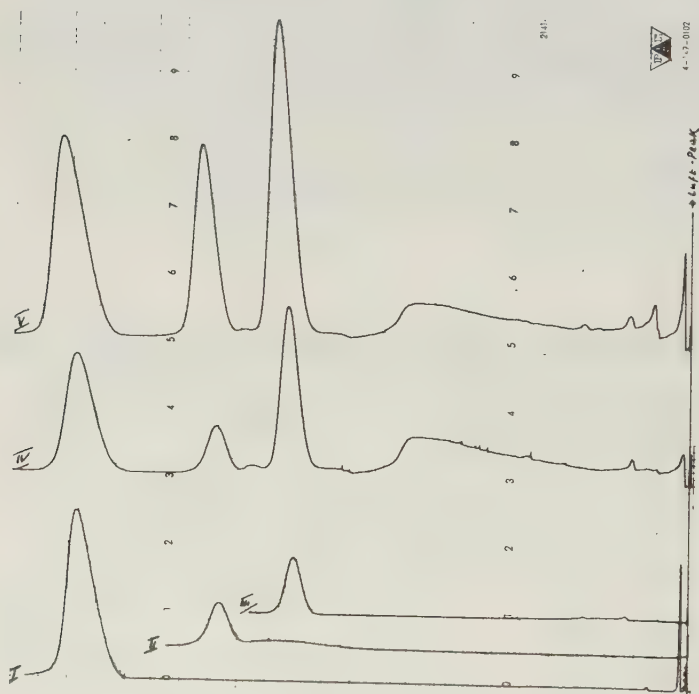
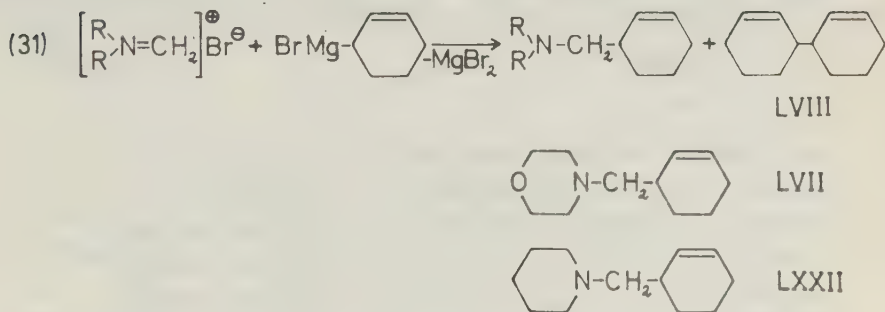


Fig. 10

Gaschromatogramm I: 3-Piperidino-cyclohepten (LXIV) aus d. Umsetzg. n. Gl. (28)
 " II: 3-Piperidinomethyl-cyclohexen(LXXII) " " (31)
 " III: 3,3'-Bis-cyclohexenyl(LVIII) " " "
 " IV: Fraktion Sdp. $0,01 = 66 - 90^{\circ} \text{C}$ " " (30)
 " V: Gemisch der in Gaschrom. I-IV eingesetzten Substanzen

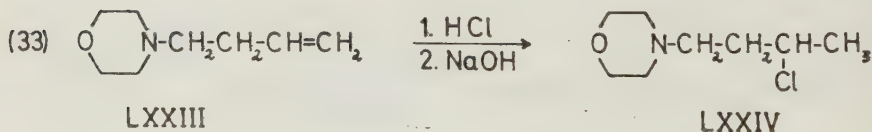
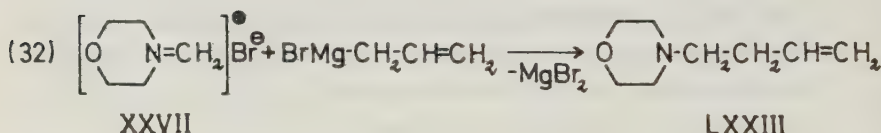
III. Umsetzung α -halogenerter Amine mit Allyl-Grignard-Verbindungen:

Die zum Vergleich benötigten Verbindungen 3-Morpholinomethyl-cyclohexen (LVII), 3-Piperidinomethyl-cyclohexen (LXXII) und 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) wurden beim Umsetzen der Grignard-Verbindungen von 3-Brom-cyclohexen mit den entsprechenden α -halogenierten Aminen nach Gl. (31) erhalten. Als sehr störend erwies sich dabei die infolge der großen Reaktionsfähigkeit des allylständigen Halogens rasch verlaufende Bildung von 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII), die eine Durchführung der Grignard-Reaktion in der normalen Weise nicht erlaubte. Es wurde darum so vorgegangen, daß in eine Suspension von α -halogeniertem Amin und Magnesiumpulver (großer Überschuß) in Tetrahydrofuran das ebenfalls in THF gelöste 3-Brom-cyclohexen langsam zugetropft wurde, so daß die gebildete Grignard-Verbindung sich alsbald mit dem α -halogenierten Amin umsetzen konnte. Trotzdem war die Ausbeute der auf gaschromatographischem Wege rein abgetrennten Amine LVII und LXXII wenig befriedigend.



Ein wesentlich besseres Resultat lieferte die als Vergleich angesetzte Umsetzung von N-Brommethyl-morpholin (XXVII) mit Allylmagnesiumbromid zum noch nicht beschriebenen 1-Morpholino-3-buten (LXXIII), das in fast quantitativer Ausbeute in salzsaurer, wässriger Lösung durch Anlagerung von Chlorwasserstoff in das ebenfalls noch nicht bekannte 1-Morpholino-3-chlor-butan (LXXIV) überführt werden konnte.

Ausgehend von α -halogenierten Aminen dürfte der für die Verbindungen LXXIII und LXXIV beschriebene Weg eine in befriedigenden Ausbeuten verlaufende allgemeine Synthese von γ, δ -ungesättigten und γ -halogenierten Aminen darstellen.



Die Konstitution der Verbindungen LXXIII und LXXIV wurde durch Analyse, IR- und NMR-Spektrum gesichert. Das IR-Spektrum von LXXIII (Fig. 11) zeigt bei $3,23\mu$ (3095 cm^{-1}) die für eine endständige olefinische CH_2 -Gruppe typische Bande der CH-Valenzschwingung⁴²⁾ und bei $6,08\mu$ (1645 cm^{-1}) eine ausgeprägte Bande der $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung. Beide sind erwartungsgemäß verschwunden nach Anlagerung von Chlorwasserstoff an die olefinische Doppelverbindung zum γ -halogenierten Amin LXXIV.

42) A. D. CROSS, Practical Infrared Spectroscopy, London 1960, S. 58

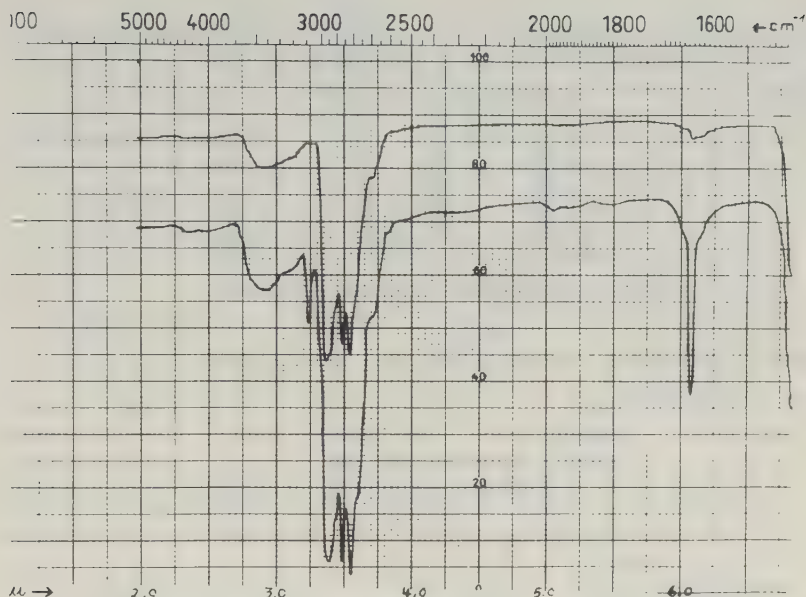


Fig. 11

Oberes IR-Spektrum (Ausschnitt): 1-Morpholino-3-chlor-butan (LXXIV)

Unteres IR-Spektrum (Ausschnitt): 1-Morpholino-3-butan (LXXIII)

(beide als Film)

Das NMR-Spektrum von LXXIV (Fig. 12) liefert den Beweis, daß die Anlagerung von Chlorwasserstoff an LXXIII im Sinne der MARKOWNIKOW-Regel erfolgt ist. Ausgehend von der weitesten Verschiebung (gegen TMS als Standard) zeigt es für $\delta = \text{ca. } 4,10 \text{ ppm}$ ein Multiplett (Kopplungskonstante $J = \text{ca. } 7 \text{ Hz}$), das dem einzelnen Proton (a) der CH-Gruppe zuzuordnen ist, an der auch das Halogenatom sitzt und eine geringe elektronische Abschirmung bewirkt. Es folgt bei $\delta = 3,60 \text{ ppm}$ das aufgespaltene Signal der vier Protonen (b) der beiden dem Sauerstoff benachbarten CH_2 Gruppen im Morpholinring. Das Signal für die sechs Protonen (c) der dem Stickstoff benachbarten drei CH_2 -Gruppen liegt bei $\delta = \text{ca. } 2,40 \text{ ppm}$, das der beiden Protonen (d) für die mittelständige CH_2 -Gruppe bei $\delta = \text{ca. } 1,85 \text{ ppm}$. Die drei Protonen (e) der Methylgruppe geben bei $\delta = 1,50 \text{ ppm}$ ein scharfes Duplett, das durch die Kopplung mit dem benachbart stehenden, einzelnen Proton entsteht (Kopplungskonstante $J = \text{ca. } 7 \text{ Hz}$). Das Flächenverhältnis der Signale stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenanzahl überein ($a : b : c : d : e = 1 : 4 : 5,9 : 2 : 3$).

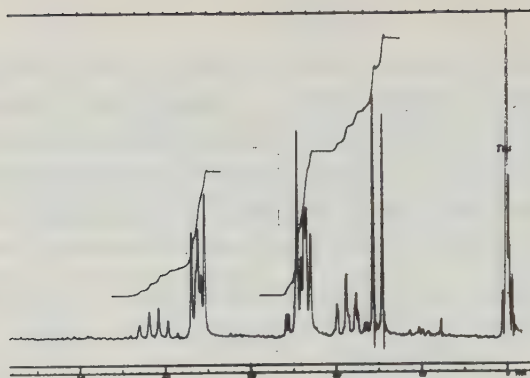
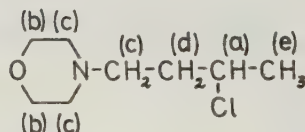


Fig. 12

NMR-Spektrum von: 1-Morpholino-3-chlor-butan (LXXIV)

(als Reinsubstanz)

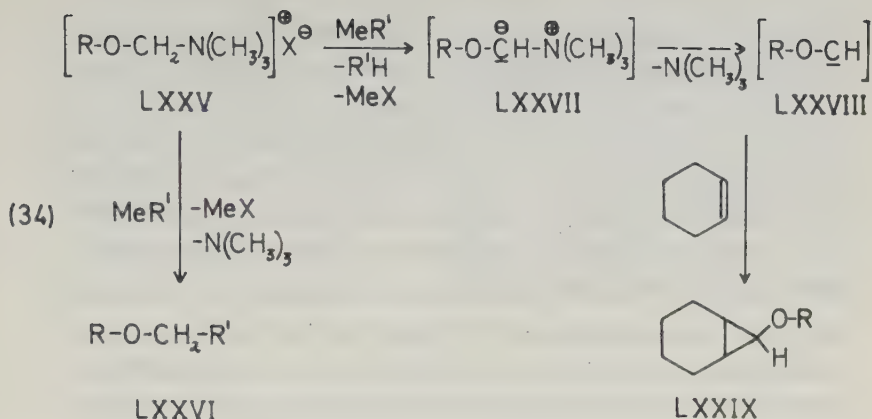


Verschiebung in ppm gegen TMS als Standard		Signal für Protonenart	Zahl der Protonen aus der Fläche	
τ	δ		Ber.	Gef.
ca. 5,90	ca. 4,10	(a)	1	1
6,40	3,60	(b)	4	4
ca. 7,60	ca. 2,40	(c)	6	5,9
ca. 8,15	ca. 1,85	(d)	2	2
8,50	1,50	(e)	3	3

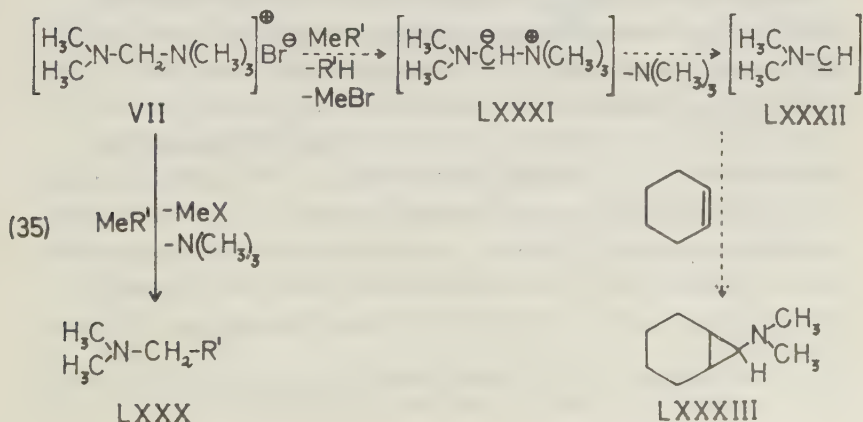
IV. Umsetzung des monoquartären Salzes eines Amins mit metallorganischen Basen

Eine Veröffentlichung von G. WITTIG und D. KRAUSS ⁴³⁾ war der Anlaß, noch einen anderen Weg zu überprüfen, bei dem eventuell Carbenzwischenstufen im Sinne von XL entstehen könnten. Aus quartären Ammonium-Salzen vom Typ LXXV hatten die angeführten Autoren mit Phenylsodium/Phenyllithium (5:1) in Gegenwart von Cyclohexen neben Substitutionsprodukten (LXXVI) auch Norcaranderivate (LXXIX) mit teilweise 48 % Ausbeute isolieren können, deren Entstehung über die Stickstoff-Ylide LXXVII und deren Aufspaltung in Amin und Carben LXXVIII diskutiert wird.

43) G. WITTIG u. D. KRAUSS, Liebigs Ann. Chem. 679, 34 (1964)



Entsprechendes Verhalten konnte man eventuell auch von monoquartären Salzen der Diamino-methan-Reihe erwarten, von denen im ersten Teil dieser Arbeit die Rede war. Als geeignetes Salz wurde Dimethylamino-methyl-trimethyl-ammonium-bromid (VII) gewählt. Mit einer genügend starken Base sollte es vielleicht möglich sein, VII in das Ylid LXXXI zu überführen. Dieses könnte dann - ob auf Grund der Spaltung in Trimethylamin und Carbenzwischenstufe LXXXII, das sei dahingestellt - in Gegenwart von Cyclohexen eventuell zum Norcaranderivat LXXXIII reagieren.



Sowohl mit Phenyllithium als auch Phenyllithium/Phenylsodium (5:1) wurde aus dem Salz VII leider nur das Substitutionsprodukt N-Benzyl-dimethyl-amin (vom Typ LXXX) in guten Ausbeuten erhalten. Es konnte gaschromatographisch keine weitere Substanz nachgewiesen werden, die auf eine Umsetzung im Sinne der Ylid-Bildung hingewiesen hätte. Offenbar erfolgt die Ablösung eines Protons aus dem Salz VII zum Ylid LXXXI durch eine metallorganische Base zu langsam, um mit der rasch verlaufenden nucleophilen Verdrängung des Trimethylamins durch das stark basische Phenyl-Anion konkurrieren zu können.

Günstigere Voraussetzungen für eine rasche Ylid-Bildung konnten jedoch monoquartäre Salze vom Typ V (Seite 3) bieten, bei denen das quartäre Stickstoffatom durch ein quartäres Phosphoratom ersetzt ist. Nach Untersuchungen von W. v. E. DOERING und A. K. HOFFMANN⁴⁴⁾ erfolgt die Bildung eines Phosphor-Ylids durch Deprotonierung eines quartären Phosphoniumsalzes etwa 10^5 mal rascher als die eines Stickstoff-Ylids aus einem quartären Ammoniumsalz.

Die größere Bildungsfreudigkeit der Phosphor-Ylide ist auf die energie-senkende Ylid-Ylen- Mesomerie ($\text{>P}^{\oplus} - \text{C}^{\ominus} \leftrightarrow \text{>P} = \text{C} <$) zurückzuführen, wobei der Phosphor seine Valenzschale unter Einbeziehung von d-Niveaus zum Dezett zu erweitern vermag.

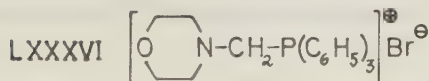
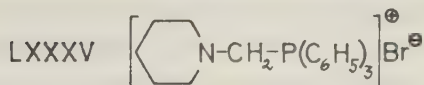
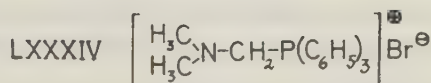
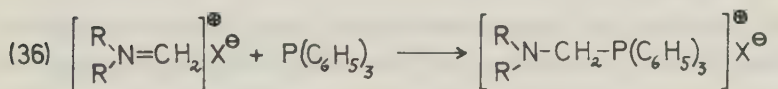
V. Umsetzung α -halogenerter Amine mit Triphenylphosphin:

Es wurde deshalb zunächst versucht, analog der für die monoquartären Salze vom Typ V beschriebenen Darstellungsweise entsprechende Phosphoniumsalze durch Anlagerung von α -halogenierten Aminen an Triphenylphosphin als Base nach Gl. (36) darzustellen. Die Addition von Carbmionium-Ionen an Triphenylphosphin sollte glatt erfolgen, da nach Untersuchungen von L. HORNER und Mitarbeitern⁴⁵⁾ "bei tertiären Phosphinen der nucleophile Charakter maximal entwickelt ist". Zunächst überraschend war darum die Tatsache, daß nach Zugabe von Triphenylphosphin zu einer Suspension von N-Brommethyl-dimethylamin (VIII) in Methylenchlorid nach kurzer Zeit zwar eine klare Lösung entstand, aus der jedoch

44) W. v. E. DOERING u. A. K. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 77, 521 (1955)

45) L. HORNER u. B. NIPPE, Chem. Ber. 91, 67 (1958)

bei Raumtemperatur mit absol. Äther nur wieder das α -halogenierte Amin ausgefällt werden konnte. Ein analoges Verhalten hatte ich schon bei der Umsetzung α -halogenerter Amine mit Pyridin beobachtet und deshalb zur Isolierung von thermolabilen Pyridiniumsalzen niedrige Temperaturen angewandt (s. Seite 19). Da ähnliches auch für die entsprechenden Triphenylphosphonium-Salze gelten konnte, versuchte ich, das gesuchte Salz LXXXIV bei tiefer Temperatur zu isolieren. In der Tat gelang es, bei -50°C (Badtemp.) aus einer Lösung von VIII und Triphenylphosphin in Methylenchlorid mit vor-gekühltem Äther das quartäre Phosphoniumsalz LXXXIV auszufällen, das bei Raumtemperatur in einem Methylenchlorid/Äther-Gemisch wieder rasch in seine Ausgangskomponenten zerfiel. Auf gleichem Wege wurden aus N-Brommethyl-piperidin (XI) und N-Brommethyl-morpholin (XXVII) mit Triphenylphosphin die Salze LXXXV und LXXXVI dargestellt, von denen das letztgenannte am stabilsten war; seine Isolierung gelang auch schon bei Raumtemperatur, und es zerfiel unter diesen Bedingungen nicht in seine Ausgangskomponenten.



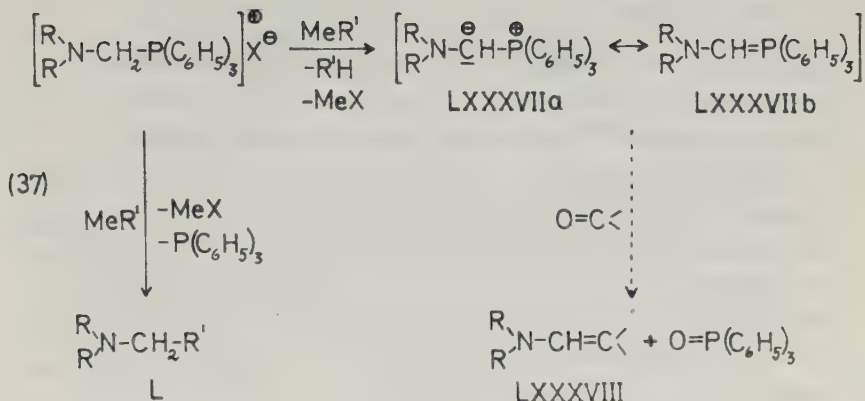
Die Konstitution dieser quartären Phosphoniumsalze wurde durch Analyse ihrer Hydrolyseprodukte gesichert. Die Salze hydrolysieren an der Luft unter Abspaltung von Formaldehyd und in Wasser unter sofortiger Abscheidung von kristallinem Triphenylphosphin. Ihre Thermolabilität ist offensichtlich geringer als die der entsprechenden Pyridiniumsalze XXXV-XXXVII. Wie diese liegen sie in aprotischen Lösungsmitteln auf Grund des starken Elektronenzugs der drei Phenylkerne sowie der energetisch günstigen Bildung mesomerie-stabilisierter Carbimonium-Salze mit letzteren und Triphenylphosphin in einem Gleichgewicht vor, das je nach der Konstitution bei Raumtemperatur zugunsten der Spaltungsprodukte verschoben sein kann.

Durch Einwirkung starker Basen sollten die erhaltenen Phosphoniumsalze in die entsprechenden Ylide vom Typ LXXXVII a $\longleftrightarrow$ LXXXVII b zu überführen sein. Phosphor-Ylide aus Alkyl-triphenyl-phosphonium-Salzen haben in den letzten Jahren zur Olefinierung von Carbonylverbindungen eine große präparative Bedeutung erlangt, die zuerst von G. WITTIG u. Mitarbeitern erkannt wurde und zum bekannten Begriff der WITTIG-Reaktion führte ⁴⁶⁾.

Falls diese Reaktion auch auf Ylide vom Typ LXXXVII a $\longleftrightarrow$ LXXXVII b anwendbar wäre, dann sollten nach Einwirkung von Carbonylverbindungen als Reaktionsprodukte Enamine (LXXXVIII) und Triphenylphosphinoxid entstehen. Eventuell waren auch Reaktionsprodukte zu erwarten, die mit der Annahme einer Spaltung der Ylide in Triphenylphosphin und eine reaktive Zwischenstufe im Sinne von XL gedeutet werden könnten. Bisher ist allerdings eine solche Aufspaltung eines Phosphor-Ylids von G. WITTIG u. W. BÖLL ⁴⁷⁾ nur für das Triphenylphosphin-butoxymethylen diskutiert worden, wobei neben verschiedenen Reaktionsprodukten jedoch keine Anlagerung an die olefinische Doppelbindung nachgewiesen wurde.

46) Zusammenf. Darst. s. U. SCHÖLLKOPF, Angew. Chem. 71, 260 (1959)

47) G. WITTIG u. W. BÖLL, Chem. Ber. 95, 2526 (1962)



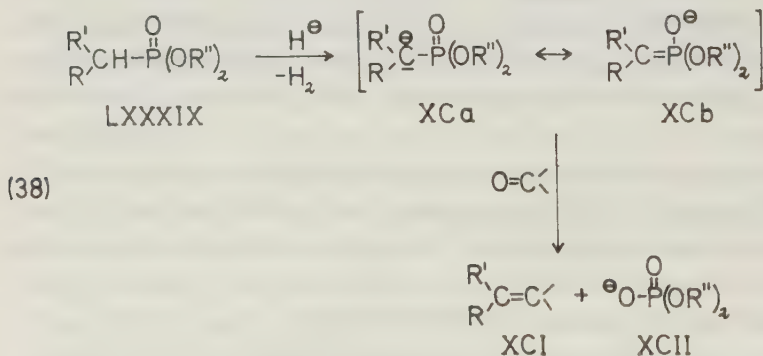
Die quartären Phosphoniumsalze LXXXIV - LXXXVI wurden bei tiefen Temperaturen in absol. Äther oder Tetrahydrofuran mit metallorganischen Basen versetzt. Schon nach kurzer Zeit konnte die Bildung orange bis tiefrot gefärbter Ylide beobachtet werden, wobei die Farbe jedoch nach wenigen Minuten wieder verbläute. Nach Zugabe von Carbonylverbindungen konnten aber bisher keine Enamine als Umsetzungsprodukte isoliert werden. Im Fall des Ylids aus Salz LXXXV wurde nach Zusatz von Benzophenon lediglich eine kleine Menge Triphenylphosphin-oxid erhalten, ansonsten wurden bei allen Salzen stets viel Triphenylphosphin zurückgewonnen und in geringen Ausbeuten die Substitutionsprodukte L nachgewiesen.

Das rasche Verschwinden der Farbe deutet darauf hin, daß die gebildeten Ylide LXXXVII a $\longleftrightarrow$ LXXXVII b wahrscheinlich in weiteren, nicht geklärten Reaktionsschritten der Einwirkung auf die zugesetzten Carbonylverbindungen entzogen werden. Ein Hinweis darauf könnten Untersuchungen aus jüngster Zeit von H. J. BESTMANN und Mitarbeitern⁴⁸⁾ sein, die α -halogenierte Amine mit Phosphor-Yliden umsetzten und über einen bisher noch ungeklärten Reaktionsmechanismus Allene erhielten. Um Überschneidungen zu vermeiden, habe ich das Verhalten der Ylide LXXXVII a $\longleftrightarrow$ LXXXVII b nicht weiter untersucht.

48) H. J. BESTMANN, Angew. Chem., 77, 651 (1965)

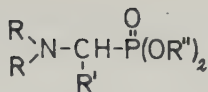
VI. Umsetzung eines α -halogenierten Amins mit Triäthylphosphit
und Darstellung von Enaminen aus dem Reaktionsprodukt:

Ausgehend von α -halogenierten Aminen bot sich zudem ein anderer Reaktionsweg zur Darstellung von Enaminen an. W. S. WADSWORTH und W. D. EMMONS ⁴⁹⁾ haben nämlich Alkyl-phosphonsäureester (LXXXIX) mit Natriumhydrid als Base in die Carbanionen XC a $\leftrightarrow$ XC b übergeführt, die mit Carbonylverbindungen unter Abspaltung eines Phosphat-Anions (XCII) in guten Ausbeuten zu Olefinen (XCI) umgesetzt werden konnten. Die Bildung der mesomeriefähigen Carbanionen durfte jedoch infolge rascher Selbstkondensation nicht bei höheren Temperaturen erfolgen und war darum an eine aktivierende Gruppe R^{*} in LXXXIX gebunden. Trotzdem erwies sich diese Methode der Carbonyl-olefinierung in vielen Fällen der WITTIG Reaktion überlegen.

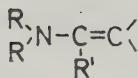


Würde es nun gelingen, nach obigem Reaktionsschema unter milden Bedingungen entsprechende Carbanionen aus (N, N-Dialkyl-amino)-alkyl-phosphonsäureestern (vom Typ XCIII) zu bilden, so könnten diese möglicherweise mit Carbonyl-Verbindungen unter Abspaltung des stabilen Phosphat-Anions XCII zu Enaminen (XCIV) reagieren.

49) W. S. WADSWORTH u. W. D. EMMONS, J. Amer. chem. Soc. 83, 1733 (1961)



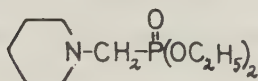
XCIII



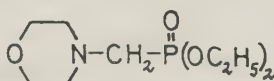
XCIV

Verbindungen vom Typ XCIII wurden bereits von E. K. FIELDS aus sekundären Aminen, Formaldehyd und Dialkylphosphit dargestellt ⁵⁰⁾. Relativ bequem und in recht guten Ausbeuten sind sie auch aus

α -halogenierten Aminen mit Trialkyl-phosphit zugänglich, wobei nach Art einer MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion unter Abspaltung von Alkyl-halogenid die gewünschten Phosphonsäureester entstehen ⁵¹⁾. Die auf diesem Wege hergestellten Verbindungen XCV und XCVI reagierten in wasserfreiem Dioxan mit Natriumhydrid auch bei erhöhten Temperaturen nur unter sehr geringer Wasserstoffentwicklung. Carbanionen schie-
nen kaum gebildet zu werden, und die gewünschte Umsetzung mit Car-
bonylverbindungen konnte deshalb nicht eintreten.



XCV

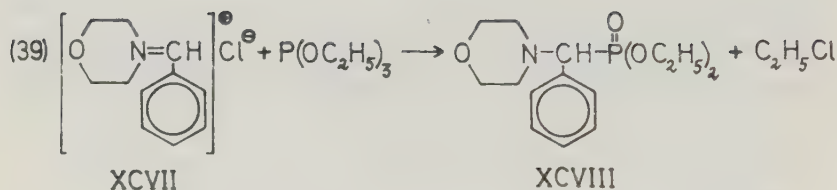


XCVI

Anscheint ist die zwischen Stickstoff- und Phosphoratom stehende CH_2 -Gruppe zur raschen Abspaltung eines Protons nicht genügend aktiviert. Dieses könnte aber vielleicht schon durch Einführung eines Phenyl-Restes der Fall sein. Aus diesem Grunde wurde das nach Gl. (1) leicht zugängliche α -halogenierte Amin XCVII mit Triäthylphosphit zum bisher nicht bekannten Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (XCVIII) umgesetzt (ca. 70 % Ausbeute), eine Verbindung, die nach der Methode von E. K. FIELDS ⁵⁰⁾ nur in minimaler Ausbeute zu erhalten ist.

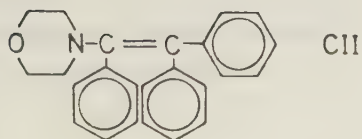
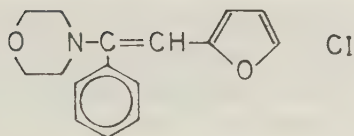
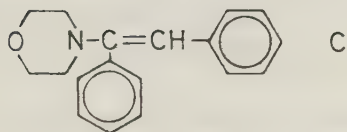
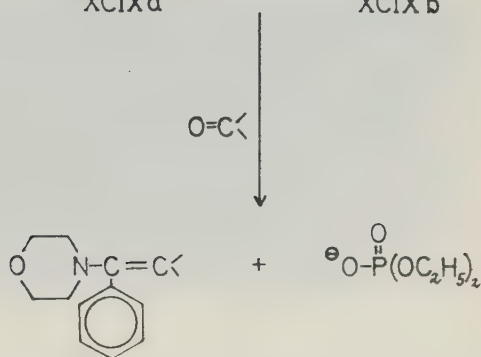
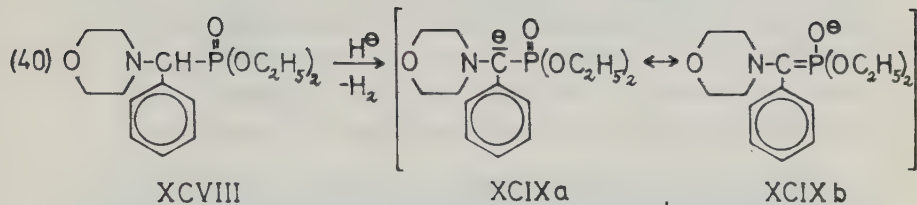
⁵⁰⁾ E. K. FIELDS, J. Amer. chem. Soc. 74, 1528 (1952)

⁵¹⁾ H. BÖHME, L. KOCH u. E. KÖHLER, Chem. Ber. 95, 1849 (1962)



In wasserfreiem Dioxan gelöstes XCVIII entwickelte mit Natriumhydrid schon bei Raumtemperatur allmählich Wasserstoff. Die Umsetzung zum Carbanion XCIX a $\longleftrightarrow$ XCIX b wurde bei 40° C über 48 Stunden fortgesetzt und schien auch dann noch nicht vollständig zu sein. Sowohl nach Zusatz von Benzaldehyd als auch Furfurol konnte schon nach kurzer Zeit eine lebhaft und exotherm verlaufende Reaktion beobachtet werden. Nach dem Aufarbeiten wurden die Enamine C und CI mit Ausbeuten von etwa 40 - 50 % isoliert, von denen C bereits auf anderem Wege dargestellt worden ist ⁵²⁾. Ausgehend von Ketonen erhielt ich jedoch keine so eindeutigen Ergebnisse; nur mit Benzophenon wurde das Enamin CII in geringer Ausbeute erhalten.

52) Y. TAKEUCHI, Y. NOMURA, Sci. Papers Coll. Gen. Educ. Univ. Tokyo, 11, No. 2, 193 (1961)



Die Konstitution der erhaltenen Enamine wurde durch Analyse und IR-Spektrum (Fig. 13) gesichert, die für C bei $6,25 \mu$ (1600 cm^{-1}), für CI bei $6,16 \mu$ (1623 cm^{-1}) und für CII bei $6,30 \mu$ (1587 cm^{-1}) die für Enamine charakteristische Bande der $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung⁵³⁾ aufweisen. Die Verschiebung der Bande nach größerer Wellenlänge in der Reihenfolge CI, C, CII geht erwartungsgemäß parallel mit der zunehmenden Konjugation der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung durch die Substituenten.

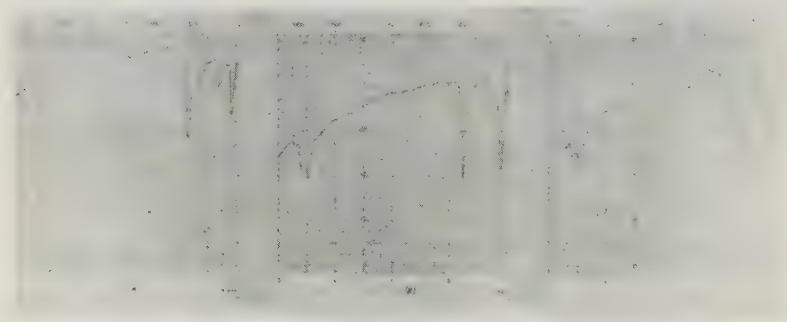


Fig. 13

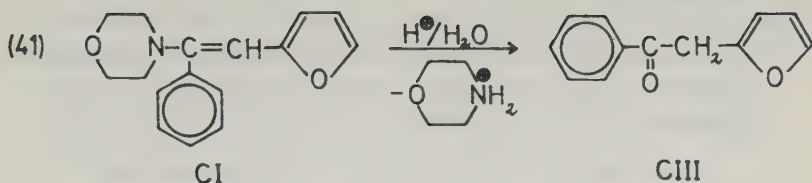
IR-Spektrumausschnitt (a): 1-Morpholino-1-phenyl-2-furan-2'-yl-äthen (CI)

" (b): 1-Morpholino-1,2-di-phenyl-äthen (C)

" (c): 1-Morpholino-1,2,2-tri-phenyl-äthen (CII)

Die Enamine C, CI und CII stellen kristalline Verbindungen dar, die bei saurer Hydrolyse unter Abspaltung von Morpholin Ketone liefern. Dieses wurde als Beispiel an einer kleinen Menge CI ausprobiert und führte zum noch unbekannten Keton CIII, das als p-Nitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Ausgehend von bekannten Aldehyden ist diese Methode eventuell in manchen Fällen zur Darstellung schwierig zugänglicher Ketone geeignet.

53) G. OPITZ, H. HELLMANN u. H. W. SCHUBERT, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959)



Durch Umsetzung anderer geeigneter α -halogenerter Amine mit Triäthylphosphit sollten weitere Phosphonsäureester vom Typ XCIII zugänglich sein, in denen durch Variation des aktivierenden Substituenten R^* noch bessere Voraussetzungen zur Überführung in die entsprechenden Carbanionen gegeben wären, deren Reaktivität gegenüber Carbonylverbindungen zu weiteren interessanten Verbindungen mit Enamin-Struktur führen könnte. ^{x)}

x) Anmerkung: Nach Abschluß vorliegender Arbeit erhielt ich durch das kürzlich erschienene Buch von A. W. JOHNSON, Ylid Chemistry, Academic Press New York 1966, Seite 206, einen Hinweis, daß H. ZIMMER u. J. P. BERCZ, Liebigs Ann. Chem. 686, 107 (1965), vor wenigen Monaten ebenfalls über Versuche zur Darstellung von Enaminen durch Umsetzung von Aldehyden mit α -Amino-alkylphosphonsäureester-anionen berichtet haben.

Zusammenfassung:

- I. Durch Umsetzung α -halogenerter Amine mit tertiären Aminen wurden monoquartäre Salze symmetrischer oder unsymmetrischer Aminale dargestellt.
- a) An zwei Beispielen wurde gezeigt, daß die monoquartären Salze unsymmetrischer Aminale nicht umquaternieren.
 - b) Die Salze liegen in aprotischen Lösungsmitteln wahrscheinlich mit Carbimonium-Salz und tertiärer Aminkomponente im Gleichgewicht vor.
 - c) Auf Grund dieses Gleichgewichtes können offenbar aus monoquartären Salzen mit Alkylhalogeniden keine bisquartären Salze dargestellt werden. Wie an einem Beispiel gezeigt wurde, führt die Reaktion nach einiger Zeit zur quantitativen Spaltung des monoquartären Salzes unter Bildung des Carbimonium-Salzes im Gemisch mit quartärem Ammoniumsalz der Aminkomponente.
 - d) Im Zusammenhang mit diesem Gleichgewicht wurde ein farbiges α -halogeniertes Amin dargestellt, das mit tertiärem Amin nicht zur Reaktion gebracht werden konnte, dessen Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid jedoch zu einer Verbindung mit vinyloger Aminostruktur führte.
 - e) Mit Hexamethylenetetramin als tertiärer Aminkomponente wurden die relativ beständigsten monoquartären Salze der Diamino-methan-Reihe erhalten.
 - f) In Pyridin und 4-Methyl-pyridin lassen sich die entsprechenden monoquartären Salze nur bei tiefer Temperatur isolieren, schon bei Raumtemperatur spalten die thermolabilen Salze wieder in ihre Ausgangskomponenten zurück.
 - g) Mit 2-Methyl-pyridin konnte infolge sterischer Hinderung keine Quaternierung am Pyridinstickstoff erreicht werden. Es entstand jedoch durch Reaktion mit der aciden CH_3 -Gruppe das tertiäre Salz einer MANNICH-Base.

II. Die Eliminierung von Halogenwasserstoff aus α -halogenierten Aminen mit geeigneten organischen Basen zu Dialkylamino-Carbenzwischenstufen konnte nicht erreicht werden,

- a) Die Einwirkung verzweigter, tertiärer Amine als spezifische Protonenacceptoren führte zu keinem Ergebnis.
- b) Während mit Phenyllithium in Gegenwart von Cyclohexen aus N-Brommethyl-piperidin nur das Substitutionsprodukt erhalten wurde, konnten mit t-Butyllithium aus N-Brommethyl-morpholin in geringer Menge gaschromatographisch noch zwei weitere Substanzen abgetrennt werden. Diese wurden durch Vergleich mit auf eindeutigem Wege dargestellten Verbindungen identifiziert und ihre Entstehung über einen Substitutionsmechanismus interpretiert.
- c) Als Vergleichsverbindung benötigtes 7-Morpholino-norcaran konnte nicht durch Umsetzung von 7-Chlor-norcaran und Morpholin dargestellt werden; es entstand dabei infolge Umlagerung ausschließlich 3-Morpholino-cyclohepten, was durch Vergleich mit der auf eindeutigem Wege dargestellten Verbindung bewiesen wurde.
- d) In obigem Zusammenhang wurde auch die Einwirkung von n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen auf ein N, O- bzw. N, S-Acetal geprüft. Dabei konnten neben den Substitutionsprodukten im Fall des N, S-Acetals gaschromatographisch durch Vergleich der Retentionszeiten mit auf eindeutigem Wege dargestellten Verbindungen drei weitere Substanzen nachgewiesen werden, deren Entstehung unter Vorbehalt über eine energiereiche Carbenzwischenstufe erfolgt sein könnte.

III. Die Umsetzung von α -halogenierten Aminen mit Allyl-Grignard-Verbindungen führte zu γ, δ -ungesättigten Aminen.

- a) Durch Einwirkung von 3-Brom-cyclohexen auf die entsprechenden α -halogenierten Amine in Gegenwart von viel Magnesiumpulver konnten einige in Abschnitt II als Vergleichssubstanzen benötigte Verbindungen erhalten werden.
- b) Durch Einwirkung von Allylbromid auf α -halogeniertes Amin in Gegenwart von viel Magnesiumpulver entstand in befriedigender Ausbeute γ, δ -ungesättigtes Amin, das durch Anlagerung von Chlorwasserstoff fast quantitativ ein γ -halogeniertes Amin lieferte.

IV. Ein in Abschnitt (I) beschriebenes monoquartäres Salz konnte mit starken Basen wie Phenyllithium und Phenylnatrium in Gegenwart von Cyclohexen nur zum Substitutionsprodukt umgesetzt werden; es wurden keine Reaktionsprodukte nachgewiesen, die auf eine intermediäre Ylid-Bildung schließen ließen.

V. Die Umsetzung α -halogenerter Amine mit Triphenylphosphin führte zu thermolabilen Phosphonium-Salzen. Sie setzten sich mit metallorganischen Basen zu gefärbten Yliden um, die in nicht aufgeklärter Weise rasch weiter reagierten und deshalb mit Carbonylverbindungen nicht einer WITTIG-Reaktion unter Bildung von Enaminen unterworfen werden konnten.

VI. Aus α -halogeniertem Amin und Triäthylphosphit wurde ein Phosphonsäureester dargestellt, der mit Natriumhydrid als Base in das Carbanion überführt werden konnte. Dieses setzte sich nach Zusatz von Carbonylverbindungen unter Abspaltung eines Phosphatanions zu Enaminen um.

PRAKTISCHER THEIL

Inhaltsverzeichnis (Praktischer Teil)

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	59
1. (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium-chlorid	61
2. (Piperidino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid	62
a) Hydrolyse des Salzes mit der halben Menge Wasser nach der Vorschrift von H. BÖHME u. N. KREUTZKAMP ²⁾	63
b) Versuch einer Spaltung des Salzes in N-Brommethyl- piperidin und Trimethylamin	65
c) Versuch einer Spaltung von (Dimethylamino-methyl)- trimethyl-ammonium-bromid in N-Brommethyl-dimethyl- amin und Trimethylamin	66
3. N-(Dimethylamino-methyl)-N-methyl-piperidinium-bromid	67
a) Hydrolyse des Salzes in verd. Salzsäure; Bestimmung des gebildeten sekundären und tertiären Amins	68
4. N-(α -Chlor-p-dimethylamino-benzyl)-morpholin	70
5. 1-Morpholino-1-(p-dimethylamino-phenyl)-äthan	72
6. (Dimethylamino-methyl)-chinuclidinium-bromid	73
7. (Piperidino-methyl)-chinuclidinium-bromid	74
8. (Morpholino-methyl)-chinuclidinium-bromid	75
a) Umsetzung des Salzes mit Methylbromid zu N-Brommethyl- morpholin und N-Methyl- chinuclidinium-bromid	76
9. (Dimethylamino-methyl)-hexamethylentetrammonium-chlorid	78
10. (Piperidino-methyl)-hexamethylentetrammonium-chlorid	80
11. (Morpholino-methyl)-hexamethylentetrammonium-bromid	81
12. (Piperidino-methyl)-pyridinium-bromid	82
a) Quantitative Spaltung des Salzes in N-Brommethyl- piperidin und Pyridin	83
13. (Piperidino-methyl)-pyridinium-chlorid	84
14. (Morpholino-methyl)-pyridinium-bromid	85
15. (Morpholino-methyl)-4-methyl-pyridinium-bromid	86
16. Umsetzung von N-Brommethyl-piperidin mit 2-Methyl-pyridin	87

17. Umsetzung von N-Brommethyl-piperidin mit Phenyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	89
18. Umsetzung von N-Brommethyl-morpholin mit t-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	90
18 A) Versuch einer Umsetzung von N-Brommethyl-morpholin mit Cyclohexen	91
19. 3-Morpholino-cyclohepten	92
a) aus 7-Chlor-norcaran und Morpholin	92
b) aus 3-Brom-cyclohepten und Morpholin	92
20. 3-Piperidino-cyclohepten	93
21. Umsetzung von N-Methoxymethyl-piperidin mit n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen	94
22. Umsetzung von N-Äthylmercaptomethyl-piperidin mit n-Butyl- lithium in Gegenwart von Cyclohexen	95
23. 3-(Morpholino-methyl)-cyclohexen	97
24. 3-(Piperidino-methyl)-cyclohexen	98
25. 1-Morpholino-3-buten	99
26. 1-Morpholino-3-chlor-butan	100
27. Umsetzung von (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium - bromid in Gegenwart von Cyclohexen	101
a) mit Phenyllithium	101
b) mit Phenylnatrium/Phenyllithium (5:1)	102
28. (Dimethylamino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid	103
a) Spaltung des Salzes in N-Brommethyl-dimethylamin und Triphenylphosphin	104
29. (Piperidino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid	105
30. (Morpholino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid	106
a) Versuch einer Spaltung des Salzes in N-Brommethyl- morpholin und Triphenylphosphin	107
31. Umsetzung von (Piperidino-methyl)-triphenyl-phosphonium- bromid mit Phenyllithium - Versuch einer Umsetzung des Ylens mit Benzophenon	108
32. Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester	109
33. 1-Morpholino-1,2-di-phenyl-äthen	110
34. 1-Morpholino-1-phenyl-2-furan-2'-yl-äthen	111
a) Hydrolyse zum Phenyl-furfuryl-keton	112
35. 1-Morpholino-1,2,2-tri-phenyl-äthen	113

Allgemeine Bemerkungen:

Für die nachfolgend beschriebenen Reaktionen mit α -halogenierten Aminen ist es notwendig, unter möglichst weitgehendem Ausschluß von Feuchtigkeit sowie mit sehr sauberen und trockenen Ausgangsstoffen und Lösungsmitteln zu arbeiten. Zutritt von Luftfeuchtigkeit oder die Wasserhaut ungenügend getrockneter Gefäße wirken sich nachteilig bei der Gewinnung der gegen Feuchtigkeit sehr empfindlichen monoquartären Salze aus. Aus diesem Grunde wurden Schliffgeräte verwendet, die es erlaubten, sowohl Umsetzungen als auch Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff oder Luft durchzuführen. Vor Gebrauch der Apparaturen wurden sämtliche Teile zur Entfernung der anhaftenden Feuchtigkeitsschicht mehrfach evakuiert, abgeflammt und mit trockener Luft oder Stickstoff gefüllt.

Die benutzten Lösungsmittel wurden möglichst über Natrium (Äther, THF, u. Dioxan), sonst über Phosphorpentoxid (Methylenchlorid; Acetonitril) sowie Calciumhydrid (Dimethylformamid) getrocknet und vor der Verwendung davon abdestilliert.

Beim Destillieren sowie Ab- und Trockensaugen waren vor die Wasserstrahlpumpe mit Calciumchlorid sowie Phosphorpentoxid gefüllte Trockentürme geschaltet. Die in die Reaktionsgefäße eintretende Luft bzw. Stickstoff wurden durch konz. Schwefelsäure, Calciumchlorid und Phosphorpentoxid getrocknet.

Darstellung und Isolierung der monoquartären Salze erfolgte ohne Berührung mit Luftfeuchtigkeit möglichst im gleichen Gefäß, in dem Lösungsmittel und Waschflüssigkeit über eine Tauchfritte entfernt wurden.

Die Salze wurden durch direktes Einwiegen in Wasser (Halogen) bzw. vorgelegte n/10-HCl (basischer Stickstoff; Formaldehyd⁶⁾ mit Bromphenolblau als Indikator) über die Bestimmung der Hydrolysenprodukte analysiert.

Die Darstellung und Umsetzung der metallorganischen Basen erfolgte stets unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff.

Das benutzte Cyclohexen wurde über Natrium längere Zeit getrocknet und vor Gebrauch über eine kurze Vigreux-Kolonne jeweils frisch destilliert.

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit einem PERKIN-ELMER-FRAKTOMETER 116 E durchgeführt.

Das UV-Spektrum wurde mit einem ZEISS PM Q II SPEKTROPHOTOMETER, die IR-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-SPEKTROPHOTOMETER 221, und die NMR-Spektren mit einem VARIAN 60 MHz SPEKTROMETER gemessen.

1. (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium-chlorid (X)

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,01 Mol (0,94 g) N-Chlormethyl-dimethylamin mit etwa 50 ml wasserfreiem Acetonitril versetzt und auf -20° abgekühlt. Durch die Tauchfritte wurde 1 Stunde lang sorgfältig getrocknetes Trimethylamin eingeleitet. Dabei gingen geringe Reste des nicht gelösten α -halogenierten Amins vollständig in Lösung. Die Lösung wurde in dem dicht verschlossenen Gefäß einen Tag lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde durch einen der beiden Ansatzstutzen absol. Äther (frisch destilliert über Natrium) gegeben, bis keine farblosen Kristalle mehr ausfielen, und über die Tauchfritte das Lösungsmittelgemisch abgesaugt. Zweimal wurde mit etwa 20 ml absol. Äther nachgewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 1,2 g (77 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft rasch zerliefen und nach Formaldehyd und Trimethylamin rochen.

Analyse: $C_6H_{17}N_2Cl$ (152,7)

Acidimetrische

Bestimmung:

Einwaage: 116,9 mg Substanz
Verbrauch: 7,30 ml n/10 HCl
Gef.: 8,75 % N basisch
Ber.: 9,17 % N basisch

Chloridbestimmung

nach Volhard:

Einwaage: 168,3 mg Substanz
Verbrauch: 11,30 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.: 23,81 % Cl
Ber.: 23,25 % Cl

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 102,3 mg Substanz
Verbrauch: 6,50 ml n/10 KOH
Gef.: 19,05 % HCHO
Ber.: 19,66 % HCHO

2. (Piperidino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid (XII)

0,01 Mol (1,8 g) N-Brommethyl-piperidin wurden im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte mit etwa 50 ml wasserfreiem Dimethyl-formamid suspendiert und auf -20°C abgekühlt. Durch die Tauchfritte wurde 1 Stunde lang sorgfältig getrocknetes Trimethylamin eingeleitet, wobei das α -halogenierte Amin völlig in Lösung ging beim Schütteln des Gefäßes. Die Lösung wurde in dem dicht verschlossenen Gefäß einen Tag lang stehen gelassen bei Raumtemperatur. Anschließend wurde durch einen der beiden Ansatzstutzen absol. Äther (frisch über Natrium destilliert) gegeben, bis keine farblosen Kristalle mehr ausfielen, und über die Tauchfritte das Lösungsmittelgemisch abgesaugt. Es wurde zweimal mit etwa 20 ml absol. Äther gewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 2,0 g (84 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft rasch zerliefen und nach Formaldehyd und Trimethylamin rochen.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Br}$ (237,2)

Acidimetrische

Bestimmung:

Einwaage:	190,4 mg Substanz
Verbrauch:	8,00 n/10 HCl
Gef.:	5,88 % N basisch
Ber.:	5,91 % N basisch

Bromidbestimmung

nach Volhard:

Einwaage:	130,9 mg Substanz
Verbrauch:	8,00 ml n/10 HCl
Gef.:	34,00 % Br
Ber.:	33,75 % Br

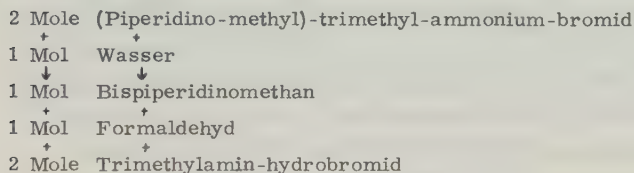
Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage:	104,3 mg Substanz
Verbrauch:	4,36 ml n/10 KOH
Gef.:	12,56 % HCHO
Ber.:	12,66 % HCHO

a) Hydrolyse von (Piperidino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid (XII)
mit der halben Menge Wasser nach der
Vorschrift von H. BÖHME u. N. KREUTZKAMP ²⁾

Nach der Reaktionsgleichung (8) auf Seite 5 gilt:



1,2 g monoquartäres Salz wurden mit 0,6 ml Wasser von Zimmer-temperatur im Reagenzglas mit Glasstopfen kräftig geschüttelt. Es bildete sich ein stark alkalisch reagierendes, heterogenes Gemisch, das sich nach 1-stündigem Stehenlassen in zwei Schichten getrennt hatte. Es wurde wiederholt mit je 2 ml Äther ausgeschüttelt und die wässrige Phase W und Ätherausschüttelungen Ä getrennt aufgearbeitet.

Ä wurde mit K_2CO_3 getrocknet und der Äther im Vakuum abgesaugt. Es verblieben als Rückstand 363 mg eines farblosen Öles, das nach der Analyse aus nicht ganz reinem Bis-piperidino-methan bestand.

Analyse: Formaldehydbestimmung	
nach Oxim-Methode:	Einwaage: 99,5 mg Substanz
	Verbrauch: 6,1 ml n/10 KOH
	Gef. : 18,3 % HCHO
	Ber. : 17,8 % HCHO
Acidimetrische	
Bestimmung:	Einwaage: 101 mg Substanz
	Verbrauch: 10,9 ml n/10 HCl
	Gef. : 15,10 % N basisch
	Ber. : 15,04 % N basisch

Brechungsindex: $n_D^{20} = 1,4810$ (1,4829 Literaturwert)

W roch stark nach Formaldehyd und wurde mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt. Davon wurde 1 ml zur Titration des Formaldehyds nach der Oxim-Methode entnommen;

Verbrauch: 2,12 ml n/10 KOH

HCHO : 6,36 mg/1 ml Lösung

das entspricht 63,6 mg HCHO in der Gesamtmenge 10 ml Lösung.

Der Rest der wässrigen Lösung (9 ml) wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, im Vakuumexsikkator über H_2SO_4 getrocknet, wobei grobe farblose Kristalle von Trimethylammonium-bromid zurückblieben. Umgerechnet auf die Gesamtmenge 10 ml Lösung betrug die Menge 683 mg.

Analyse: Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 121,6 mg Substanz

Verbrauch: 8,7 ml n/10 AgNO_3

Gef. : 57,2 % Br

Ber. : 57,1 % Br

Identifizierung des Trimethylamins:

Der Rest des Salzes wurde in Wasser gelöst, mit K_2CO_3 gesättigt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde über K_2CO_3 getrocknet und mit etwas Phenylsenföl auf sekundäres Amin geprüft - es trat keine Ausscheidung auf. Mit Phenacylbromid wurde anschließend Trimethyl-phenacylammonium-bromid ausgefällt; Schmp. und Mischschmp. : 207°C nach Umkristallisieren aus Acetonitril.

Aus 1,2 g (Piperidino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid berechnet sich nach der angegebenen Bruttogleichung im Vergleich mit den gefundenen Mengen:

Bispiperidinomethan:

Ber. : 461 mg

Gef. : 363 mg (79 % d. Th.)

Formaldehyd:

Ber. : 76 mg

Gef. : 63,6 mg (84 % d. Th.)

Trimethylammonium-bromid:

Ber. : 708 mg

Gef. : 683 mg (96 % d. Th.)

b) Versuch einer Spaltung von (Piperidino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid (XII) in N-Brommethylpiperidin (XI) und Trimethylamin

780 mg monoquartäres Salz wurden in 50 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei 40° C (Thermostat) ein sorgfältig getrockneter N₂-Strom durchgeleitet, der in einer mit 30,0 ml n/10 HCl versetzten Vorlage aufgefangen wurde, die als Indikator 2 Tr. Methylrot-Lösung enthielt. Als nach 18 Stunden kein Farbumschlag eingetreten war, wurde die vorgelegte salzsaure Lösung zurücktitriert:

Vorlage: 30,0 ml n/10 HCl

titriert: 23,7 ml n/10 KOH

Verbrauch: 6,3 ml n/10 HCL

Ber. : 32,9 ml n/10 HCl

Gef. : 6,3 ml n/10 HCl (19,2 % d. Th.)

Also nur 19,2 % der berechneten Menge an

Trimethylamin wurden aus der Lösung ausgetrieben.

Aus der Lösung wurde nun unter Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen gegen Luftfeuchtigkeit versucht, das α -halogenierte Amin mit absol. Äther auszufällen im Gemisch mit dem nicht gespaltenen monoquartären Salz. Es wurden 484 mg einer farblosen Substanz erhalten, deren Analyse auf eine Zersetzung hindeutet:

Analyse:

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 151,2 mg Substanz

Verbrauch: 10,16 ml n/10 AgNO₃

Gef. : 53,70 % Br

Ber. : 44,85 % Br auf N-Brommethyl-
piperidin

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage: 174,0 mg Substanz

Verbrauch: 2,2 ml n/10 KOH

Gef. : 3,79 % HCHO

Ber. : 16,85 % HCHO auf N-Brommethyl-
piperidin

c) Versuch einer Spaltung von (Dimethylamino-methyl)trimethyl-ammonium-bromid (VII) in N-Brommethyldimethylamin (VIII) und Trimethylamin

845 mg monoquartäres Salz wurden in 50 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei 40° C (Thermostat) ein sorgfältig getrockneter N₂-Strom durchgeleitet, der in einer mit 40,0 ml n/10 HCl versehenen Vorlage aufgefangen wurde (Indikator 2 Tr. Methylrot). Als nach 21 Stunden kein Farbumschlag eingetreten war, wurde die vorgelegte Salzsäure zurücktitriert.

Vorlage: 40,00 ml n/10 HCL

titriert: 32,45 ml n/10 KOH

Verbrauch: 7,55 ml n/10 HCl

Ber.: 42,8 ml n/10 HCl

Gef.: 7,55 ml n/10 HCl (17,6 % d. Th.)

Also nur 17,6 % der berechneten Menge an Trimethylamin wurden aus der Lösung ausgetrieben.

Aus der Lösung wurde nun unter Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen gegen Luftfeuchtigkeit versucht, das α -halogenierte Amin mit absol. Äther auszufällen im Gemisch mit dem nicht gespaltenen monoquartären Salz. Es wurde eine farblose Substanz erhalten, deren Analyse auf eine Zersetzung hindeutet.

Analyse:

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 84,9 mg Substanz

Verbrauch: 5,67 ml n/10 AgNO₃

Gef.: 53,50 % Br

Ber.: 58,00 % Br auf N-Brommethyl-
dimethylamin

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage: 169,8 mg Substanz

Verbrauch: 0,4 ml n/10 KOH

Gef.: 0,72 % HCHO

Ber.: 21,75 % HCHO auf N-Brommethyl-
dimethylamin

3. N-(Dimethylamino-methyl)-N-methyl-piperidinium-bromid (XIII)

0,02 Mol (2,8 g) N-Brommethyl-dimethylamin wurden in einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte mit etwa 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt und anschließend 0,1 Mol (10 g) N-Methyl-piperidin zugegeben. Unter leichtem Umschütteln wurde eine klare Lösung erhalten, die etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur gut verschlossen stehen gelassen wurde. Anschließend wurde absol. Äther (frisch über Natrium destilliert) zugegeben, bis keine farblosen Kristalle mehr ausfielen. Das Lösungsmittelgemisch wurde über die Tauchfritte abgesaugt, der farblose kristalline Rückstand dreimal mit 50 ml absol. Äther gewaschen und am Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 3,5 g (73 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft rasch zerliefen und nach Formaldehyd und Amin rochen.

Analyse: $C_9H_{21}N_2Br$ (237,2)

Acidimetrische

Bestimmung:	Einwaage:	108,3 mg Substanz
	Verbrauch:	4,40 ml n/10 HCl
	Gef.:	5,68 % N basisch
	Ber.:	5,91 % N basisch

Bromidbestimmung nach Volhard:

Einwaage:	135,6 mg Substanz
Verbrauch:	5,83 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.:	34,40 % Br
Ber.:	33,75 % Br

Formaldehydbestimmung nach Oxim-Methode:

Einwaage:	104,5 mg Substanz
Verbrauch:	4,35 ml n/10 KOH
Gef.:	12,50 % HCHO
Ber.:	12,66 % HCHO

a) Hydrolyse von N-(Dimethylamino-methyl)-N-methyl-piperidinium-bromid (XIII) in verdünnter HCl; Bestimmung des gebildeten sekundären Amins neben tertiärem Amin nach vorausgehender Gesamtamin-Bestimmung

Gesamtamin-Bestimmung: 1,31 g monoquartäres Salz wurden in verdünnte HCl eingewogen und in eine Kjeldahl-Apparatur gefüllt. Wie bei einer normalen Kjeldahl-Destillation wurden die durch Lauge freigemachten Basen mit einem kräftigen Wasserdampfstrom 30 Minuten lang in eine Vorlage mit 20 ml n/1 HCl übergetrieben, anschließend wurde die überschüssige Säure zurücktitriert (Methylrot als Indikator). Theoretischer Verbrauch an n/1 HCl : 11,05 ml

Gefundene Menge an verbrauchter n/1 HCl: 10,82 ml (98 % d. Th.)

Die Lösung wurde nun rasch wieder angesäuert, auf etwa 15 ml eingedampft, in ein 20 ml Meßkölbchen gefüllt und durch Nachspülen mit Wasser auf 20 ml aufgefüllt.

Bestimmung des sekundären Amins: (Dimethylamin): Hierzu wurde die Methode nach H. BÖHME und W. LEHNERS ²⁾ mit Erfolg verwendet. Aus 10 ml Lösung aus dem Meßkölbchen wurde das leicht flüchtige Dimethylamin in CO₂/Methanol gekühlten Äther übergetrieben (zwei hintereinander geschaltete Vorlagen mit je 10 ml). Dieser wurde mit 2 g Phenylsenföl versetzt und nach eintägigem Stehenlassen die gebildeten Kristalle abgesaugt und gewogen,

gef. : 440,5 mg N, N-Dimethyl-N^{*}-phenyl-thioharnstoff (XIV)
(90,4 % d. Th.) Schmp. /Mischschmp. : 135° C

Bestimmung des tertiären Amins (N-Methylpiperidin): Dazu wurden die anderen 10 ml Lösung aus dem Meßkölbchen mit verd. KOH alkalisch gemacht und in eine Perforationsapparatur gefüllt. Über 9 Stunden wurde die wässrige Phase mit etwa 30 ml Äther extrahiert, anschließend noch ein zweitesmal mit etwa 20 ml Äther. Die vereinigten Ätherauszüge wurden getrocknet über K₂CO₃ und mit 2 g

Phenylsenföf versetzt zur Entfernung des eventuell nicht völlig verflüchtigten Dimethylamins. Als nach eintägigem Stehenlassen keine Ausfällung eintrat, wurde eine Lösung von 3 g Phenacylbromid in 5 ml Äther zugegeben, nach weiterem eintägigem Stehen der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und gewogen.

Gef. : 727 mg N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-bromid (XV) (90, 2 %d. Th.)
Schmp. /Mischschmp. : 170° C ^{x)} nach einmaligem Umkristallisieren aus Acetonitril.

Zur Nachprüfung wurde Vergleichssubstanz aus N-Methylpiperidin und Phenacylbromid hergestellt und durch Analyse gesichert:

	C	H	N	Br
Gef. :	56,20	6,85	4,62	26,65
Ber. :	56,40	6,75	4,68	26,80

x) N. KREUTZKAMP²⁾ gibt den Schmelzpunkt dieser Verbindung irrtümlich mit 140° C an.

4. N-(α -Chlor-p-dimethylamino-benzyl)-morpholin (XVII)

0,06 Mol (18,0 g) Bis-morpholino-p-dimethylaminophenyl-methan⁸⁾ wurden in 300 ml absolutem Äther gelöst und innerhalb von 40 Minuten unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 0,06 Mol (4,7 g) Acetylchlorid in 50 ml absolutem Äther zugetropft. Es wurde noch eine halbe Stunde weitergerührt, dann unter Luftabschluß das ausgefallene, tiefgelb gefärbte Salz abgesaugt, dieses zweimal mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum trocken gesaugt.

Ausbeute: 13,2 g (88 % d. Th.) tiefgelb gefärbte Kristalle, die in Wasser nach wenigen Minuten unter Farbverlust und Abscheidung von p-Dimethylaminobenzaldehyd hydrolisieren, jedoch in wasserfreiem Acetonitril und Dimethylformamid mit intensiver gelber Farbe löslich sind.

Analyse: $C_{13}H_{19}N_2O$ Cl (254,77)

Chlorid-Bestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 227,8 mg Substanz
Verbrauch: 8,76 n/10 $AgNO_3$
Gef.: 13,64 % Cl
Ber.: 13,92 % Cl

p-Dimethylamino-
benzaldehyd:

Einwaage: 666,4 mg Substanz in 7 ml Wasser
hydrolisiert, nach 24 Stunden die
ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt
und bis zur Gewichtskonstanz im
Vakuumexsikkator getrocknet.

Auswaage: 377,1 mg p-Dimethylaminobenzal-
dehyd (Schmp./Mischschmp. $74^{\circ}C$)
Gef.: 56,65 % p-Dimethylaminobenzaldehyd
Ber.: 58,56 % "

Gesamtstickstoff:

2,565 mg Substanz: 0,254 ml N_2 ; 738,5 Torr/ $26,4^{\circ}C$
Gef.: 10,97 % N
Ber.: 10,61 % N

UV-Spektrum: (Fig. 1 s. S. 9)

Einwaage: 1,3 mg Substanz/50 ml Methylenchlorid (10^{-4} molare Lösung)

λ (nm)	E (direkt n. d. Lösen)	E (n. ca. 24 Std.)	E (n. d. Verd. m. H_2O -gesätt. CH_2Cl_2 u. ca. 72 Std.)
500	0,04		
480	0,04		
470	0,05		
460	0,08		
450	0,04	0,01	
440	0,086	0,045	0,01
430	0,277	0,154	"
420	0,670	0,348	"
410	1,12	0,512	"
408	1,175	0,535	"
6	1,25	0,555	
4	1,30	0,570	
2	1,34	0,580	
400	1,36	0,580	"
398	1,345	0,575	
6	1,315	0,558	
4	1,26	0,532	
2	1,20	0,502	
390	1,14	0,470	"
380	0,795	0,314	0,014
370	0,810	0,188	0,044
360	0,318	0,257	0,279
350	0,45	0,725	0,860
348	0,492	0,82	0,966
6	0,52	0,89	1,05
4	0,542	0,945	1,12
2	0,56	0,99	1,17
340	0,57	1,02	1,20
338	0,571	1,02	1,21
6	0,555	1,00	1,18
4	0,533	0,965	1,15
2	0,508	0,92	1,10
330	0,480	0,87	1,04
325	0,385	-	-
320	0,303	0,558	0,72
310	0,214	0,346	0,492
300	0,158	0,235	0,331
290	0,103	0,133	0,211
280	0,097	0,077	0,075
270	0,178	0,087	0,045
260	0,202	0,097	0,04
250	0,247	0,227	0,02
240	0,257		

$$c = 10^{-4} \frac{\text{Mol}}{\text{Liter}}$$

$$d = 0,5 \text{ cm}$$

$$c = 0,5 \cdot 10^{-4} \frac{\text{Mol}}{\text{Liter}}$$

$$d = 1 \text{ cm}$$

5. 1-Morpholino-1-(p-dimethylamino-phenyl)-äthan (XIX)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0,033 Mol (8,5 g) N - α -(Chlor-p-dimethylamino-benzyl)-morpholin in 20 ml absolutem Äther suspendiert und innerhalb von 15 Minuten eine ätherische Lösung von 0,035 Mol Methyl-magnesiumbromid zutropft, so daß der Äther schwach siedete. Dabei verschwand die intensive gelbe Farbe des α -halogenierten Amins, und ein farbloses Salz schied sich aus. Es wurde noch etwa 30 Minuten weitergerührt, dann die organische Phase vom ausgeschiedenen Magnesiumsalz abgetrennt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 3,0 g (40 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl vom

Sdp_{0,1} = 135 - 138° C

Analyse: C₁₄H₂₂N₂O (234,35)

4,422 mg Substanz: 11,560 mg CO₂; 3,690 mg H₂O

2,428 mg Substanz: 0,270 ml N₂ ; 726 Torr/29,6° C

Ber.: C 71,68 H 9,47 N 11,94

Gef.: C 71,33 H 9,34 N 11,98

NMR-Spektrum: (Fig. 3 s. S. 13)

Mono-Hydrochlorid: Nach Einleiten von HCl-Gas in eine ätherische Lösung der Base wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert; Farblose, hygroskopische Nadeln vom Schmp. 160 - 161° C.

Analyse: C₁₄H₂₂N₂O . HCl (270,82)

3,630 mg Substanz: 8,190 mg CO₂; 2,853 mg H₂O

3,154 mg Substanz: 0,307 ml N₂ ; 720 Torr/27,9° C

75,0 mg Substanz: 2,73 ml n/10 AgNO₃ (Chloridbest. n. Volhard)

Ber.: C 62,05 H 8,55 N 10,35 Cl 13,10

Gef.: C 61,57 H 8,75 N 10,46 Cl 12,91

6. (Dimethylamino-methyl)-chinuclidinium-bromid (XXI)

0,024 Mol (3,3 g) N-Brommethyl-dimethylamin wurden im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte mit etwa 100 ml wasserfreiem Acetonitril versetzt und eine Lösung von 0,055 Mol (6,0 g) Chinuclidin in 50 ml wasserfreiem Acetonitril zugegeben. Unter leichtem Umschwenken des Gefäßes trat sofort klare Lösung ein, aus der nach einstündigem Stehenlassen mit absol. Äther (frisch destilliert über Natrium) ein farbloses kristallines Salz ausgefällt wurde. Nach Absaugen über die Tauchfritte wurde dreimal mit etwa 50 ml absol. Äther gewaschen und am Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 5,2 g (88 % d. Th.) farblose, glänzende Kristalle,
die an der Luft nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $C_{10}H_{21}N_2Br$ (249,21)

Acidimetrische

Bestimmung:

(Bromphenolblau als
Indikator)

Einwaage: 167,0 mg

Verbrauch: 6,15 ml n/10 HCl

Gef.: 5,16 % N basisch

Ber.: 5,62 % N basisch

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 148,0 mg

Verbrauch: 5,87 ml n/10 $AgNO_3$

Gef.: 31,72 % Br

Ber.: 32,15 % Br

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage: 167,0 mg

Verbrauch: 6,5 ml n/10 KOH

Gef.: 11,66 % HCHO

Ber.: 12,05 % HCHO

7. (Piperidino-methyl)-chinuclidinium-bromid (XXII)

Im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,01 Mol (1,8 g) N-Brommethyl-piperidin mit 80 ml wasserfreiem Acetonitril versetzt und eine Lösung von 0,03 Mol (3,3 g) Chinuclidin in etwa 20 ml wasserfreiem Acetonitril zugegeben. Unter leichtem Umschwenken trat klare Lösung ein, aus der nach einstündigem Stehenlassen mit absol. Äther (frisch über Natrium destilliert) ein farbloses Salz ausgefällt wurde. Nach Absaugen über die Tauchfritte wurde dreimal mit absol. Äther gewaschen und am Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (72 % d. Th.) farblose glänzende Kristalle,
die an der Luft nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $C_{13}H_{25}N_2Br$ (289,28)

Acidimetrische

Bestimmung:

(Bromphenolblau als
Indikator)

Einwaage: 217,2 mg

Verbrauch: 6,75 ml n/10 HCl

Gef.: 4,36 % N basisch

Ber.: 4,84 % N basisch

Bromidbestimmung

nach Volhard:

Einwaage: 185,5 mg

Verbrauch: 6,59 ml n/10 $AgNO_3$

Gef.: 28,12 % Br

Ber.: 27,70 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 217,2 mg

Verbrauch: 7,04 ml n/10 KOH

Gef.: 9,73 % HCHO

Ber.: 10,38 % HCHO

8. (Morpholino-methyl)-chinuclidinium-bromid (XXIII)

0,03 Mol (5,4 g) N-Brommethyl-morpholin wurden im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte mit 100 ml wasserfreiem Acetonitril versetzt und eine Lösung von 0,05 Mol (5,5 g) Chinuclidin in 20 ml absol. Äther zugesetzt. Beim Umschwenken trat sofort klare Lösung ein, aus der nach einstündigem Stehenlassen mit absol. Äther ein farbloses, kristallines Salz ausgefällt wurde. Nach Absaugen über die Tauchfritte wurde dreimal mit 50 ml absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei $+40^{\circ}\text{C}$ getrocknet.

Ausbeute: 7,2 g (80 % d. Th.) farblose, glänzende Kristalle, die an der Luft nicht zerfließen und nach einigen Minuten schwach nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OBr}$ (291,26)

Einmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril bei $+60^{\circ}\text{C}$ unter sorgfältig getrocknetem N_2 -Strom ergab glänzende, nadelförmige Kristalle, die an der Luft rasch nach Formaldehyd rochen.

Acidimetrische

Bestimmung:	Einwaage:	131,9 mg
(Bromphenolblau als Indikator)	Verbrauch:	4,4 ml n/10 HCl
	Gef.:	4,67 % N basisch
	Ber.:	4,81 % N basisch

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	233,5 mg
Verbrauch:	8,07 ml n/10 AgNO_3
Gef.:	27,63 % Br
Ber.:	27,50 % Br

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage:	131,9 mg
Verbrauch:	4,5 ml n/10 KOH
Gef.:	10,24 % HCHO
Ber.:	10,31 % HCHO

a) Umsetzung von (Morpholino-methyl)-chinuclidinium-bromid (XXIII)
mit Methylbromid zu N-Brommethyl-morpholin (XXVII)
und N-Methyl-Chinuclidinium-bromid (XXVIII)

In einem Bombenrohr wurden unter trockenem N_2 3,0 g (0,01 Mol) monoquartäres Salz in etwa 30 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und auf etwa $-30^\circ C$ abgekühlt. Es wurden 10,0 g (0,1 Mol) Methylbromid zugesetzt, das Rohr zugeschmolzen und kräftig durchgeschüttelt. Unter öfterem Umschütteln wurde das Rohr bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach etwa 14 Tagen war das monoquartäre Salz vollständig in Lösung gegangen.

Innerhalb der nächsten Wochen schieden sich allmählich an der Rohrwand große, durchsichtige, tafelförmige Kristalle ab, die Lösung färbte sich bräunlich. Nach 8 Wochen wurde das Rohr geöffnet, die Kristalle von der Lösung unter trockenem N_2 abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,1 g tafelförmige, durchsichtige Kristalle, teilweise bräunlich verfärbt, die an der Luft zerfließen und nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $C_5H_{10}NOBr$ (180,07)

Acidimetrische

Bestimmung: Kein Verbrauch von n/10 HCl

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 243,7 mg

Verbrauch: 13,0 n/10 $AgNO_3$

Gef.: 42,75 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 161,8 mg

Verbrauch: 6,3 ml n/10 KOH

Gef.: 11,69 % $HCHO$

Nach einmaligem Umkristallisieren unter trockenem N_2
aus wasserfreiem Acetonitril;

Bromidbestimmung
nach Volhard;

Einwaage:	92,3 mg
Verbrauch:	5,1 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.:	44,24 % Br
Ber.:	44,40 % Br auf N-Brommethyl- morpholin

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode;

Einwaage:	81,6 mg
Verbrauch:	4,5 ml n/10 KOH
Gef.:	16,53 % HCHO
Ber.:	16,65 % HCHO auf N-Brom- methyl-morpholin

Aus der gelbbraunen Lösung wurde mit Äther ein farbloses Salz ausgefällt, abgesaugt und dreimal aus Dimethylformamid umkristallisiert. Es zeigte stark hygroskopische Eigenschaften und war für eine Analyse nicht zu verwenden. Darum wurde es in wenig Wasser gelöst, die Lösung über einen Anionenaustauscher gegeben und mit einer gesättigten, wässrigen Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat wurde aus Wasser einmal umkristallisiert.

Schmp. : $300^{\circ} C$

Analyse: $C_{14}H_{18}N_4O_7$ (354,33)

2,660 mg Substanz: 4,650 mg CO_2 1,258 mg H_2O

Ber. : C 47,50 H 5,13

Gef. : C 47,25 H 5,35

9. (Dimethylamino-methyl)-hexamethylenetetrammonium-chlorid (XXX)

In geschlossener Apparatur mit Dreihalskolben, Rührer und Absaugfritte wurde unter trockenem N_2 0,02 Mol (1,9 g) N-Chlor-methyldimethylamin in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und mit einer Lösung von 0,022 Mol (3,1 g) Hexamethylenetetramin in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Unter lebhaftem Rühren wurde rasch eine klare Lösung erhalten, in der schon nach einigen Minuten eine Kristallausscheidung erfolgte. Es wurde noch 2 Stunden gerührt, dann das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit wenig wasserfreiem Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum bei $40^\circ C$ getrocknet.

Ausbeute: 2,6 g (57 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft zerliefen und nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $C_9H_{20}N_5Cl$ (233,76)

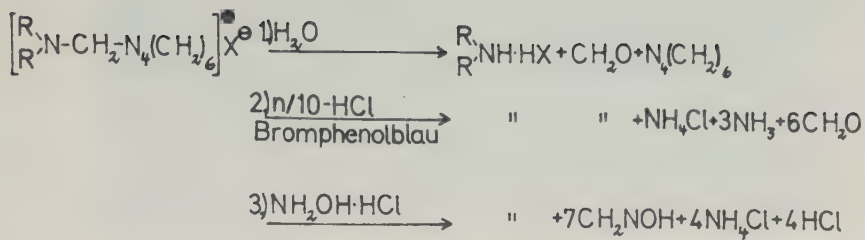
Chloridbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	233,5 mg
Verbrauch:	10,37 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.:	15,76 % Cl
Ber.:	15,20 % Cl

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode: Die Substanz wurde in Wasser eingewogen, mit n/10 HCl gegen Bromphenolblau bis zum Umschlag titriert, mit der ebenfalls gegen Bromphenolblau eingestellten 1n- NH_2OH , HCl -Lösung versetzt und nach 24-stündigem Stehen titriert mit n/10 KOH .

Auf diese Weise wurden von den freige-wordenen 7 Mol $HCHO$ nur 4 Mol $HCHO$ pro Mol Substanz erfaßt.



Einwaage: 250,4 mg

Verbrauch: 43,2 ml n/10 KOH

Gef.: 51,70 % HCHO

Ber.: 51,40 % HCHO

10. (Piperidino-methyl)-hexamethylenetetrammonium-chlorid (XXXI)

In geschlossener Apparatur mit Dreihalskolben, Rührer und Absaugfritte wurde unter trockenem N_2 0,02 Mol (2,6 g) N-Chlor-methylpiperidin in 150 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und mit einer Lösung von 0,022 Mol (3,1 g) Hexamethylen-tetramin in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Unter lebhaftem Rühren wurde rasch eine klare Lösung erhalten, in der schon nach wenigen Minuten eine Kristallausscheidung begann, die nach etwa 30 Minuten beendet war.

Es wurde abgesaugt, dreimal mit wenig wasserfreiem Methylenchlorid nachgewaschen und bei $40^{\circ}C$ im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,6 g (86 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft nicht zerliefen, aber nach Formaldehyd rochen.

Analyse: $C_{12}H_{24}N_5Cl$ (273,83)

Chloridbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	178,9 mg
Verbrauch:	6,65 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.:	13,20 % Cl
Ber.:	12,90 % Cl

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode;
(s. auch Seite 78)

Einwaage:	278,3 mg
Verbrauch:	41,2 ml n/10 KOH
Gef.:	44,45 % HCHO
Ber.:	43,80 % HCHO

Gesamtstickstoffbestimmung:

2,022 mg Substanz:	0,459 ml N_2 (742 Torr; $24,8^{\circ}C$)
Gef.:	N 25,41
Ber.:	N 25,56

11. (Morpholino-methyl)-hexamethylentetrammonium-bromid (XXXII)

In geschlossener Apparatur mit Dreihalskolben, Rührer und Absaugfritte wurde unter trockenem N_2 0,013 Mol (2,4 g) N-Brommethylmorpholin in wasserfreiem Acetonitril suspendiert und mit einer Lösung von 0,014 Mol (2,6 g) Hexamethylentetramin in wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Sofort trat Lösung ein, der rasch die Ausscheidung des monoquartären Salzes folgte. Dieses wurde abgesaugt, zweimal mit etwas wasserfreiem Acetonitril gewaschen und im Vakuum bei $40^\circ C$ getrocknet.

Ausbeute: 2,6 g (63 % d. Th.) farblose, glänzende Kristallschuppen, die an der Luft nicht zerliefen und erst nach mehrstündigem Stehen schwach nach Formaldehyd rochen. Schmp.: $169^\circ C$. Nicht umkristallisierbar in Acetonitril (schlechte Löslichkeit) und Dimethylformamid (Zersetzung unter Braunfärbung). Leicht löslich unter Abspaltung von Formaldehyd in Wasser.

Analyse: $C_{11}H_{22}N_5OBr$ (320,36)

- Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	206,7 mg
Verbrauch:	6,55 ml n/10 $AgNO_3$
Gef.:	25,35 % Br
Ber.:	25,00 % Br

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

(s. auch Seite 78)

Einwaage:	220,6 mg
Verbrauch:	28,0 ml n/10 KOH
Gef.:	38,10 % HCHO
Ber.:	37,50 % HCHO

4,639 mg Substanz:	6,935 mg CO_2	2,874 mg H_2O
4,491 mg Substanz:	0,840 ml N_2	(754 Torr; $25,5^\circ C$)
Ber.:	C 41,25 H 6,92 N 21,85	
Gef.:	C 40,80 H 6,93 N 21,22	

12. (Piperidino-methyl)-pyridinium-bromid (XXXV)

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,03 Mol (5,4 g) N-Brommethyl-piperidin mit 50 ml frisch destilliertem, wasser-freiem Pyridin versetzt und durch leichtes Umschwenken sus-pendiert. Unter schwacher Wärmeentwicklung wurde rasch eine klare, gelblich gefärbte Lösung erhalten, die im Kältebad Methanol/ CO_2 auf -30°C abgekühlt wurde. Durch Zugabe von ebenfalls auf etwa -30°C vorgekühltem, absol. Äther wurde ein gelblich ge-färbtes Salz ausgefällt. Nach dem Absaugen des Pyridin/Äther-Gemisches über die Tauchfritte wurde das Salz bei -30°C fünfmal mit 50 ml vorgekühltem absol. Äther gewaschen und am Hochvakuum bei etwa -10°C rasch trocken gesaugt.

Ausbeute: 5,6 g (72 % d. Th.) schwach gelb gefärbte Kristalle, die bei Raumtemperatur und an der Luft stark nach Pyridin rochen und rasch zerliefen.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Br}$ (257,20)

Acidimetrische

Bestimmung:

(Indikator Brom-phenolblau)

Einwaage: 186,5 mg

Verbrauch: 7,3 ml n/10 HCl

Gef.: 5,48 % N basisch

Ber.: 5,44 % N basisch

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 214,5 mg

Verbrauch: 8,22 ml n/10 AgNO_3

Gef.: 30,65 % Br

Ber.: 31,10 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 186,5 mg

Verbrauch: 7,2 ml n/10 KOH

Gef.: 11,58 % HCHO

Ber.: 11,68 % HCHO

a) Spaltung von (Piperidino-methyl)-pyridinium-bromid (XXXV)
in N-Brommethyl-piperidin (XI) und Pyridin

827,2 mg monoquartäres Salz wurden unter Stickstoffatmosphäre insgesamt sechsmal mit 10 ml absol. Äther von + 25° C sorgfältig gewaschen, bis der Rückstand völlig farblos aussah. Die Ätherfraktionen wurden sorgfältig gesammelt, vereinigt und mit einer Lösung von 3 g Phenacylbromid in 10 ml Äther versetzt. Nach dreitägigem Stehen wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und gewogen. 714,3 mg Phenacyl-pyridinium-bromid (80 % d. Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol:

Schmp. /Mischschmp. : 199° C

Bromidbestimmung
 nach Volhard:

Einwaage:	116,3 mg
Verbrauch:	4,12 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	28,35 % Br
Ber.:	28,75 % Br

Der farblose Rückstand des gespaltenen monoquartären Salzes wurde im Vakuum getrocknet und gewogen.

560,1 mg N-Brommethyl-piperidin (97,7 % d. Th.)

Analyse: C₆H₁₂NBr (178,10)

Acidimetrische
 Bestimmung:
 (Indikator Brom-
 phenolblau)

Einwaage:	210,6 mg
Verbrauch:	0,2 ml n/10 HCl
Gef.:	0,13 % N basisch
Ber.:	0 % N basisch

Bromidbestimmung
 nach Volhard:

Einwaage:	190,8 mg
Verbrauch:	10,42 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	43,80 % Br
Ber.:	44,85 % Br

Formaldehydbestimmung
 nach Oxim-Methode:

Einwaage:	210,6 mg
Verbrauch:	11,5 ml n/10 KOH
Gef.:	16,40 % HCHO
Ber.:	16,85 % HCHO

13. (Piperidino-methyl)-pyridinium-chlorid (XXXVI)

=====

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurde auf 0,022 Mol (3,0 g) N-Chlormethylpiperidin etwa 30 ml wasserfreies Pyridin frisch aufdestilliert. Unter schwacher Gelbfärbung und Wärmeentwicklung wurde eine klare Lösung erhalten, die im Kältebad Methanol/CO₂ auf - 30° C abgekühlt wurde. Durch Zugabe von ebenfalls auf etwa - 30° C vorgekühltem absol. Äther wurde ein schwach gelb gefärbtes Salz ausgefällt. Nach dem Absaugen des Pyridin/Äther-Gemisches über die Tauchfritte wurde das Salz bei - 30° C siebenmal mit wenig vorgekühltem, absol. Äther gewaschen und am Hochvakuum bei etwa - 10° C rasch trocken gesaugt.

Ausbeute: 3,5 g (77 % d. Th.) schwach gelb gefärbte Kristalle, die bei Raumtemperatur und an der Luft stark nach Pyridin riechen und zerfließen.

Analyse: C₁₁H₁₇N₂Cl (212,74)

Acidimetrische

Bestimmung:

Einwaage: 176,0 mg

Verbrauch: 7,8 ml n/10 HCl Indikator
Bromphenolblau

Gef.: 6,21 % N basisch

Ber.: 6,58 % N basisch

Chloridbestimmung

nach Volhard:

Einwaage: 137,7 mg

Verbrauch: 6,31 ml n/10 AgNO₃

Gef.: 16,30 % Cl

Ber.: 16,68 % Cl

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 176,0 mg

Verbrauch: 8,0 ml n/10 KOH

Gef.: 13,62 % HCHO

Ber.: 14,10 % HCHO

14. (Morpholino-methyl)-pyridinium-bromid (XXXVII)

Im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,017 Mol (3,0 g) N-Brommethyl-morpholin in etwa 30 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert. Unter schwacher Wärmeentwicklung trat nur teilweise Lösung ein. Durch Erwärmen auf 50° C und Zusatz von wenig wasserfreiem Acetonitril wurde eine klare Lösung erhalten, die auf -30° C im Kältebad Methanol/CO₂ abgekühlt wurde. Mit vorgekühltem, absol. Äther wurde darauf ein farbloses Salz ausgefällt und über die Tauchfritte das Lösungsmittel abgesaugt. Das Salz wurde fünfmal mit vorgekühltem, absol. Äther gewaschen und am Hochvakuum bei etwa -10° C rasch trocken gesaugt.

Ausbeute: 3,1 g (71 % d. Th.) farblose Kristalle, die bei Raumtemperatur und an der Luft nach Pyridin und Formaldehyd riechen, aber nicht zerfließen.

Analyse: C₁₀H₁₅N₂OBr (259,17)

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	178,6 mg
Verbrauch:	6,83 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	30,60 % Br
Ber.:	30,85 % Br

Acidimetrische
Bestimmung:

Einwaage:	202,3 mg
Verbrauch:	7,65 ml n/10 HCl Indikator Bromphenolblau
Gef.:	5,29 % N basisch
Ber.:	5,40 % N basisch

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage:	202,3 mg
Verbrauch:	7,75 ml n/10 KOH
Gef.:	11,48 % HCHO
Ber.:	11,58 % HCHO

15. (Morpholino-methyl)-4-methyl-pyridinium-bromid (XXXVIII)

Im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,01 Mol (1,8 g) N-Brommethyl-morpholin in etwa 20 ml frisch über NaOH destilliertem 4-Methyl-pyridin suspendiert. Unter schwacher Selbsterwärmung trat nur teilweise Lösung ein. Durch Erwärmen auf 40° C und Zusetzen von wenig wasserfreiem Acetonitril wurde eine klare Lösung erhalten, die im Kältebad Methanol/CO₂ auf -30° C abgekühlt wurde. Mit vorgekühltem absol. Äther wurde ein farbloses Salz ausgefällt, das nach Absaugen über die Tauchfritte sowie fünfmaligem Waschen mit vorgekühltem, absol. Äther rasch am Hochvakuum bei -15° C getrocknet wurde.

Ausbeute: 2,3 g (85 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft sofort nach 4-Methyl-pyridin und Formaldehyd riechen.

Analyse: C₁₁H₁₇N₂OBr (273,20)

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	222,8 mg
Verbrauch:	8,24 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	29,60 % Br
Ber.:	29,33 % Br

Acidimetrische
Bestimmung:

Einwaage:	212,7 mg
Verbrauch:	7,70 ml n/10 HCl Indikator Bromphenolblau
Gef.:	5,07 % N basisch
Ber.:	5,13 % N basisch

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage:	212,7 mg
Verbrauch:	7,75 ml n/10 KOH
Gef.:	10,91 % HCHO
Ber.:	11,00 % HCHO

16. Umsetzung von N-Brommethyl-piperidin (XI) mit 2-Methyl-pyridin

Im Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,02 Mol (3,6 g) N-Brommethyl-piperidin in etwa 50 ml frisch über NaOH destilliertem 2-Methyl-pyridin suspendiert. Es war keine Reaktion festzustellen durch eventuelle Selbsterwärmung oder Lösen des α -halogenierten Amins. Das Gemisch wurde auf 60° C (Badtemperatur) erwärmt und wenig wasserfreies Acetonitril bis zum Lösen dazugegeben. Schon nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung tiefgelb. Nach einer Stunde bei 60° C und Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht wurde die Lösung im Kältebad Methanol/CO₂ auf -30° C abgekühlt und daraus mit vorgekühltem absol. Äther ein gelb gefärbtes Salz ausgefällt. Dieses wurde über die Tauchfritte abgesaugt, fünfmal mit vorgekühltem absol. Äther gewaschen bei -30° C und am Hochvakuum rasch trocken gesaugt.

Das erhaltene Rohprodukt zerlief nicht an der Luft, roch schwach nach 2-Methyl-pyridin und ergab bei der Titration in wässriger Lösung (tiefgelb gefärbt) wenig basischen Stickstoff, den geforderten Wert für Br⁻, aber keinen Formaldehyd.

Schmp.: 159 - 161° C

Nach viermaligem Umkristallisieren aus Acetonitril schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp.: 161-162° C

Ausbeute: 0,99 g (18 % d. Th.) Hydrobromid des

Analyse: C₁₂H₂₉N₂Br(271,22) 2-Piperidinoäthyl-pyridin (XXXIX)

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	125,5 mg
Verbrauch:	4,63 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	29,50 % Br
Ber.:	29,50 % Br

3,528 mg Substanz:	6,923 mg CO ₂	2,245 mg H ₂ O
1,788 mg Substanz:	0,170 ml N ₂	(731 Torr; 25,7° C)
Ber.:	C 53,25 H 7,07 N 10,32	
Gef.:	C 53,55 H 7,12 N 10,45	

Bis-pikrat: Das Salz wurde in wenig Wasser gelöst, mit verd. NaOH alkalisch gemacht, ausgeäthert, die Ätherphase über K_2CO_3 getrocknet, der Äther vorsichtig abgedampft, der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen und mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat wurde einmal aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: $159^{\circ}C$ (Literaturwert ²¹⁾ für das Bis-pikrat: $158,6 - 159,5^{\circ}C$)

Analyse: $C_{24}H_{24}N_8O_{14}$ (648,51)

1,808 mg Substanz: 2,924 mg CO_2 0,571 mg H_2O

Ber.: C 44,35 H 3,73

Gef.: C 44,13 H 3,53

17. Umsetzung von N-Brommethyl-piperidin (XI) mit Phenyllithium

in Gegenwart von Cyclohexen

In einem Dreihalskolben, der in ein Eisbad getaucht war, wurden 0,027 Mol (4,8 g) N-Brommethyl-piperidin in einem Gemisch aus 20 ml Cyclohexen und 40 ml Äther (beide über Natrium destilliert) suspendiert und 0,027 Mol einer ätherischen Lösung von Phenyllithium innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Schon nach kurzer Zeit war das α -halogenierte Amin in Lösung gegangen. Die Lösung wurde noch 30 Minuten weitergerührt (GILMAN-Test⁵⁴⁾ negativ), dann in einen Scheidetrichter überführt und mit wenig Wasser zweimal ausgeschüttelt.

Die organische Phase wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Entfernen von Äther und Cyclohexen über eine kurze Vigreux-Kolonne im Hochvakuum destilliert.

Als einheitliche Fraktion wurden 2,9 g (65 % d. Th.) N-Benzyl-piperidin (LIII) vom Sdp_{0,1} = 54 - 55° C erhalten (n_D^{25} = 1,523).

Analyse: C₁₂H₁₇N (175,28)

3,443 mg Substanz: 10,351 mg CO₂; 2,938 mg H₂O

3,618 mg Substanz: 0,264 ml N₂ ; 727,5 Torr/26,3° C

Ber.: C 82,15 H 9,78 N 8,00

Gef.: C 82,04 H 9,55 N 7,97

Die gaschromatographische Untersuchung zeigte keine weiteren Substanzen.

54) H. GILMAN u. F. SCHULTZE, J. Amer. chem. Soc. 47, 2002 (1925)

18. Umsetzung von N-Brommethyl-morpholin (XXVII) mit

t-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen

In einem Schlenckgefäß, das in ein Kältebad von -40°C getaucht war, wurden 0,1 Mol (18 g) N-Brommethyl-morpholin in 200 ml Cyclohexen (dest. über Natrium) suspendiert und unter lebhaftem Rühren innerhalb 2 Stunden 0,1 Mol einer auf -40°C gekühlten ätherischen Lösung von t-Butyllithium⁵⁵⁾ aus einem Tropftrichter mit Kühlmantel langsam zutropft. Die Suspension wurde noch 14 Stunden über Nacht weitergerührt, wobei das Kältebad auf fast 0°C aufgetaut war. Nach negativem GILMAN-Test⁵⁴⁾ auf etwa noch vorhandenes metallorganisches Reagenz wurde die flüssige Phase vom Rückstand abgesaugt und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat wurden Äther und Cyclohexen abdestilliert und der Rückstand (etwa 4 g) über eine kurze Vigreux-Kolonne zunächst im Wasserstrahlvakuum, anschließend im Hochvakuum fraktioniert.

a) Die Fraktion vom Sdp. $_{14} = 56 - 62^{\circ}\text{C}$ erwies sich laut Gaschromatogramm (Silikonsäule, 182°C , 1,5 at Helium) bis auf geringe Verunreinigungen als einheitlich (Ausbeute 1,6 g).

Die Analyse zeigte eindeutig, daß es sich um N-Neopentyl-morpholin (LV) handelte.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$ (157,26)

5,069 mg Substanz: 12,913 mg CO_2 ; 5,557 mg H_2O

2,180 mg Substanz: 0,165 ml N_2 ; 737,5 Torr/ $32,8^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 68,80 H 12,18 N 8,91

Gef.: C 69,52 H 12,27 N 8,20

55) P. D. BARTLETT u. E. B. LEFFERT, J. Amer. chem. Soc. 77, 2805 (1955)

b) Es wurde weiterhin die Fraktion Sdp. $0,1 = 62 - 64^{\circ} \text{C}$ untersucht.
(Ausbeute 1,5 g)

1. Das Gaschromatogramm zeigte neben einigen Substanzen in geringer Konzentration (etwa 20 % der Gesamtmenge) eine Hauptsubstanz (etwa 80 %). Diese wurde ebenfalls auf einer Silikonsäule (bei 200°C am Gerät WILKENS-AEROGRAPH) präparativ abgetrennt. Durch Analyse, Vergleich der Retentionszeiten im Gaschromatogramm (Fig. 4) sowie IR- und NMR-Spektren-Vergleich (Fig. 5 u. 6) mit der auf anderem Reaktionsweg dargestellten Vergleichssubstanz (s. S. 97) konnte festgestellt werden, daß es sich bei der isolierten Substanz um 3-(Morpholino-methyl)-cyclohexen (LVII) handelte.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181, 28)

4,560 mg Substanz; 12,137 mg CO_2 ; 4,283 mg H_2O

2,880 mg Substanz; 0,207 ml N_2 ; 716,5 Torr/ $27,6^{\circ} \text{C}$

Ber. : C 72,88 H 10,57 N 7,73

Gef. : C 72,63 H 10,51 N 7,69

2. Neben 3-(Morpholino-methyl)-cyclohexen als Hauptsubstanz wurde auf präparativ gaschromatographischem Wege noch eine weitere Substanz gewonnen, deren Retentionszeit im Gaschromatogramm (Fig. 4) und NMR-Spektrum (Fig. 7) sich als identisch erwiesen mit dem auf anderem Reaktionsweg (s. S. 97) dargestellten 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII).

18 A) Versuch einer Umsetzung von N-Brommethyl-morpholin (XXVII) mit Cyclohexen

0,55 Mol (10,0 g) N-Brommethyl-morpholin wurden in einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler in 100 ml wasserfreiem Cyclohexen suspendiert und 20 Std. auf 60°C erwärmt. Nach Zusatz von Wasser bis zur klaren Lösung wurde das Cyclohexen abgetrennt und die wässrige Phase nach Zusatz von verd. Natronlauge mit viel Äther dreimal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherphase über Kaliumcarbonat wurde der Äther abdestilliert. Die Destillation des Rückstands im Hochvakuum lieferte ein farbloses Öl vom Sdp. $0,01 = 74 - 78^{\circ} \text{C}$, das laut Brechungsindex ($n_{\text{D}}^{20} = 1,4823$) und Gaschromatogramm aus fast reinem Bis-morpholinomethan bestand.

19. 3-Morpholino-cyclohepten (LX)

a) Aus 7-Chlor-norcaran³²⁾ (LIX) und Morpholin:

0,023 Mol (3,0 g) 7-Chlor-norcaran wurden im Bombenrohr mit 15,0 g Morpholin gemischt und 16 Stunden lang bei 200° C erhitzt. Nach dem Abkühlen und vorsichtigem Öffnen des Rohres wurde die flüssige Phase vom auskristallisierten Morpholin-hydrochlorid (Schmp. / Mischung 174° C) abgesaugt und im Hochvakuum über eine Vigreux-Kolonne destilliert.

Es wurde eine einheitliche Fraktion vom Sdp. $0,1 = 72 - 74^{\circ} \text{C}$ und $n_D^{20} = 1,5014$ erhalten (Ausbeute 1,5 g).

Analyse, Gaschromatogramm, IR- und NMR-Spektren (vgl. Fig. 8 bzw. 9) erwiesen sich identisch mit 3-Morpholino-cyclohepten, das auf eindeutigen Wege (Versuch b) erhalten wurde.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181, 28)

3,035 mg Substanz: 8,065 mg CO_2 ; 2,834 mg H_2O

1,490 mg Substanz: 0,104 ml N_2 ; 730 Torr/28,2° C

Ber.: C 72,88 H 10,57 N 7,73

Gef.: C 72,53 H 10,45 N 7,60

b) Aus 3-Brom-cyclohepten³⁷⁾ (LXIII) und Morpholin:

0,03 Mol (5,3 g) 3-Brom-cyclohepten wurden in 50 ml Äther gelöst und 0,15 Mol (13,0 g) Morpholin zugesetzt. Nach fünftägigem Stehenlassen wurde vom ausgefallenen Morpholin-hydrobromid abgesaugt und die flüssige Phase nach Entfernen des Äthers über eine Vigreux-Kolonne zunächst im Wasserstrahlvakuum, anschließend im Hochvakuum fraktioniert.

Es wurden 2,9 g (54 % d. Th.) 3-Morpholino-cyclohepten vom Sdp. $0,1 = 72 - 76^{\circ} \text{C}$ und $n_D^{20} = 1,5010$ erhalten.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181, 28)

2,209 mg Substanz: 5,929 mg CO_2 ; 2,101 mg H_2O

5,934 mg Substanz: 0,428 ml N_2 ; 730 Torr/28,8° C

Ber.: C 72,88 H 10,57 N 7,73

Gef.: C 73,24 H 10,64 N 7,84

20. 3-Piperidino-cyclohepten (LXIV)

0,015 Mol (2,7 g) 3-Brom-cyclohepten³⁷⁾ wurden in etwa 50 ml Äther gelöst und 0,09 Mol (7,5 g) Piperidin zugesetzt. Nach dreitägigem Stehenlassen wurde vom ausgefallenen Piperidin-hydrobromid abgesaugt und die flüssige Phase nach Entfernen des Äthers über eine Vigreux-Kolonne zunächst im Wasserstrahlvakuum, anschließend im Hochvakuum destilliert.

Es wurden 2,5 g (90 % d. Th.) 3-Piperidino-cyclohepten vom Sdp. $1,0 \text{ mm}$ $90 - 92^{\circ} \text{C}$ erhalten.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ (179,31)

4,183 mg Substanz: 12,305 mg CO_2 ; 4,344 mg H_2O

3,055 mg Substanz: 0,221 ml N_2 ; 736 Torr/ $28,3^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 80,37 H 11,80 N 7,83

Gef.: C 80,23 H 11,62 N 7,94

21. Umsetzung von N-Methoxymethyl-piperidin (LXVI)

mit n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen

0,2 Mol (26 g) N-Methoxymethyl-piperidin ⁵⁶⁾ wurden in einem Schlenck-Gefäß in 200 ml wasserfreiem Cyclohexen gelöst. Innerhalb von zwei Stunden wurden bei Raumtemperatur unter gutem Rühren 0,2 Mol einer ätherischen Lösung von n-Butyllithium ⁵⁷⁾ zugetropft, wobei nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag von Lithium-methylat auftrat und das Reaktionsgemisch sich schwach erwärmte. Es wurde noch weitere zwei Stunden gerührt und nach negativ ausgefallenem GILMAN-Test ⁵⁴⁾ die flüssige Phase rasch vom Niederschlag abgesaugt.

Nach zweimaligem Ausschütteln der organischen Phase mit Wasser wurde diese über Kaliumcarbonat getrocknet und nach dem Abdestillieren von Äther sowie Cyclohexen der Rückstand an einer kurzen Vigreux-Kolonne fraktioniert.

Neben einer geringen Menge an verunreinigtem Bis-piperidinomethan ($Kp_{11} = 105^{\circ}\text{C}$; Ausbeute 1 g) wurde als Hauptfraktion in großer Menge bei $Sdp._{11} = 70 - 71^{\circ}\text{C}$ reines N-Pentylpiperidin (LXVIII) erhalten.

Ausbeute: 23,0 g (75 % d. Th.); $n_D^{20} = 1,4505$

Analyse: $C_{10}H_{21}N$ (155,29)

2,302 mg Substanz: 6,526 mg CO_2 ; 2,774 mg H_2O

2,673 mg Substanz: 0,222 ml N_2 ; 739,5 Torr/26,3 $^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 77,40 H 13,61 N 9,02

Gef.: C 77,36 H 13,49 N 9,22

56) H. HELLMANN u. G. OPITZ, Chem. Ber. 89, 92 (1956)

57) Organic Reactions, Bd. VI, S. 352

22. Umsetzung von N-Äthylmercaptomethyl-piperidin (LXVII)
mit n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 0,1 Mol (16 g) N-Äthylmercaptomethyl-piperidin⁵⁸⁾ in 70 ml wasserfreiem Cyclohexen gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min. unter lebhaftem Rühren 0,1 Mol einer ätherischen Lösung von n-Butyllithium⁵⁷⁾ zugetropft. Als nach einigen Stunden noch keine Reaktion zu bemerken war (weder Selbsterwärmung noch Auftreten eines Niederschlages; GILMAN-Test⁵⁴⁾ stark positiv), wurde das Gemisch auf 60° C erwärmt und bei dieser Temperatur 24 Stunden lang gerührt. Danach war kein metallorganisches Reagenz mehr vorhanden (GILMAN-Test negativ), und es hatte sich eine größere Menge eines farblosen Niederschlages ausgeschieden. Dieser wurde abfiltriert und die flüssige Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat wurden Äther und Cyclohexen entfernt und der Rückstand zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann im Hochvakuum über eine kurze Vigreux-Kolonne fraktioniert.

Es wurde eine Reihe von Fraktionen aufgefangen, deren gaschromatographische Untersuchung (Silikonsäule; 182° C; 1,5 at He) ein ziemlich klares Bild vom Verlauf der Reaktion lieferte.

- a) Als einheitliche Fraktion wurde eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ = 72 - 75° C erhalten, die aus fast reinem N-Pentylpiperidin (LXVIII) bestand (Ausbeute 6,0 g)

Analyse: C₁₀H₂₁N (155,29)

5,079 mg Substanz; 14,301 mg CO₂; 6,113 mg H₂O

3,865 mg Substanz; 0,313 ml N₂; 736,5 Torr/28,3° C

Ber.: C 77,36 H 13,62 N 9,02

Gef.: C 76,91 H 13,47 N 8,89

58) H. BÖHME u. K. HARTKE, Chem. Ber. 96, 604 (1963)

- b) Die Fraktion Sdp.₁₂ = 77 - 92° C (Ausbeute 4,0 g) enthielt ebenfalls N-Pentyl-piperidin sowie nicht umgesetztes N,S-Acetal.
- c) Die im Hochvakuum gesammelten Fraktionen (Ausbeute ca. 1,5 g) vom Sdp._{0,01} = 54 - 64° C bzw. Sdp._{0,01} = 66 - 90° C enthielten vorwiegend drei Substanzen, deren Retentionszeiten mit folgenden auf einem eindeutigen Wege erhaltenen Verbindungen übereinstimmen: (s. Fig. 10, S. 39)

3,3*-Bis-cyclohexenyl (LVIII) (Retentionszeit 14 min.)

3-(Piperidino-methyl)-cyclohexen (LXXII) (Retentionszeit 16,5 min.)

3-Piperidino-cyclohepten (LXIV) (Retentionszeit 21,5 min.)

Es gelang noch nicht, diese Verbindungen auf gaschromatographischem Wege sauber abzutrennen und ihre IR-Spektren mit denen der Vergleichssubstanzen zu diskutieren.

23. 3-(Morpholino-methyl)-cyclohexen (LVII)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer wurden 0,035 Mol (6,3 g) N-Brommethyl-morpholin und 0,35 Mol (8,5 g) Magnesiumpulver in etwa 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Zugabe von 10 ml einer Lösung von 0,035 Mol (6,5 g) 3-Brom-cyclohexen⁵⁹⁾ in 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aus dem Tropftrichter war nach wenigen Minuten die beginnende Reaktion an der Temperatursteigerung zu beobachten. Darauf wurde die restliche Lösung so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 30° C stieg (etwa 4 Stunden). Nach mehrstündigem Stehen wurde vom Magnesiumpulver und ausgeschiedenen Magnesiumbromid abgesaugt, dieses mit wasserfreiem Tetrahydrofuran nachgewaschen, und nun wurde die gesamte flüssige Phase im Vakuum vom Tetrahydrofuran befreit.

a) Der verbleibende ölige, mit kristallinem Magnesiumbromid durchsetzte Rückstand wurde in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abgesaugt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. $0,4 \cdot 70 - 72^{\circ} \text{C}$ (Ausbeute ca. 2,5 g), bei der es sich um reines 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) handelte.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ (162,27)

3,051 mg Substanz; 9,920 mg CO_2 ; 9,007 mg H_2O

Ber.: C 88,82 H 11,18

Gef.: C 88,73 H 11,03

b) Die wässrige, salzsaure Phase wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther fünfmal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherphasen über Kaliumcarbonat wurde der Äther abgesaugt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. $0,01 \cdot 64 - 68^{\circ} \text{C}$ (Ausbeute ca. 2,5 g), die laut Gaschromatogramm (Silikonsäule; 182° C; 1,5 at He) neben der gesuchten Komponente noch Bis-morpholino-methan als Verunreinigung enthält.

Auf präparativ gaschromatographischem Wege konnte dann das reine 3-(Morpholino-methyl)-cyclohexen erhalten werden.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181,28)

2,815 mg Substanz; 7,507 mg CO_2 ; 2,742 mg H_2O

3,291 mg Substanz; 0,236 ml N_2 ; 737 Torr/27,4° C

Ber.: C 72,88 H 10,57 N 7,73

Gef.: C 72,77 H 10,90 N 7,90

24. 3-(Piperidino-methyl)-cyclohexen (LXXII)

0,04 Mol (7,1 g) N-Brommethyl-piperidin und 0,4 Mol (10 g) Magnesium-pulver wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter in etwa 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und zunächst 15 ml einer Lösung von 0,04 Mol (6,5 g) 3-Brom-cyclohexen⁵⁹⁾ in 120 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Als nach wenigen Minuten die beginnende Reaktion an der Temperatursteigerung zu beobachten war, wurde die restliche Lösung so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 30° C stieg. Nach mehrstündigem Stehenlassen wurde vom Magnesiumpulver und ausgeschiedenem Magnesiumbromid abgesaugt, dieses mit wasserfreiem Tetrahydrofuran nachgewaschen und nun die gesamte flüssige Phase im Vakuum vom Tetrahydrofuran befreit. Der verbleibende ölige, mit kristallinem Magnesiumbromid durchsetzte Rückstand wurde in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und das als Nebenprodukt entstandene 3,3'-Bis-cyclohexenyl (LVIII) durch mehrmaliges Ausäthern entfernt. Die salzsaure, wässrige Phase wurde nun unter Kühlung mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther fünfmal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherphasen über Kaliumcarbonat wurde der Äther abgesaugt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,4} = 66 - 72° C (Ausbeute 3,0 g). Das Gaschromatogramm (Silikonsäule; 182° C; 1,5 at Helium) zeigte neben der gesuchten Komponente noch Bis-piperidino-methan als Verunreinigung. Auf präparativ gaschromatographischem Wege konnte dann das reine 3-(Piperidino-methyl)-cyclohexen erhalten werden.

Analyse: C₁₂H₂₁N (179,31)

2,626 mg Substanz; 2,810 mg CO₂; 2,776 mg H₂O

2,319 mg Substanz; 0,175 ml N₂ ; 721,5 Torr/25,8° C

Ber.: C 80,37 H 11,80 N 7,83

Gef.: C 79,90 H 11,83 N 8,18

59) E. H. FARMER u. F. W. SHIPLEY, J. Chem. Soc. (London) 1947, 1529

25. 1-Morpholino-3-buten (LXXIII)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0,1 Mol (18 g) N-Brommethyl-morpholin hergestellt und noch ätherfeucht mit 15 g Magnesiumpulver sowie 60 ml absolutem Äther suspendiert. Innerhalb von 2 Stunden wurde unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 0,1 Mol (12,1 g) Allylbromid in 120 ml absolutem Äther so zugetropft, daß nach Einsetzen der Reaktion der Äther schwach siedete. Nach weiterem einstündigem Rühren unter Erwärmung auf Rückflußtemperatur wurde die flüssige Phase vom Magnesiumpulver sowie ausgeschiedenen Magnesiumbromid abgesaugt, zweimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Äther befreit. Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute: 6,0 g (43 % d. Th.) 1-Morpholino-3-buten vom Sdp.₁₃ = 65-67°C

Analyse: C₈H₁₅NO (141,22)

2,633 mg Substanz: 6,397 mg CO₂; 2,478 mg H₂O

2,754 mg Substanz: 0,252 ml N₂ ; 734 Torr/28,6°C

Ber.: C 68,03 H 10,71 N 9,93

Gef.: C 68,37 H 10,53 N 10,01

IR-Spektrum: (s. S. 41, Fig. 11)

3,23 μ (3095 cm⁻¹) = CH-Valenzschwingung

6,08 μ (1645 cm⁻¹) C=C-Valenzschwingung

26. 1-Morpholino-3-chlor-butan (LXXIV)

0,028 Mol (4,0 g) 1-Morpholino-3-buten (LXXIII) wurden unter Eiskühlung langsam in 20 ml conc. Salzsäure gelöst und in die gekühlte Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde abermals unter Eiskühlung HCl bis zur Sättigung eingeleitet, die Mischung einen Tag stehen gelassen, und dieser Vorgang innerhalb einer Woche noch dreimal wiederholt. Dann wurde das Gemisch aufgearbeitet, indem zunächst der Überschuß an Salzsäure unter Eiskühlung mit Natriumcarbonat langsam neutralisiert und anschließend mit conc. Natronlauge die gesuchte Base freigesetzt wurde. Diese wurde durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther aus der wässrigen Phase abgetrennt, die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Absaugen des Äthers die zurückbleibende Base über eine kurze Vigreux-Kolonne im Hochvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 4,0 g 1-Morpholino-3-chlor-butan (80 % d. Th.)

vom Sdp. $0,1 \approx 60 - 62^{\circ} \text{C}$

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NOCl}$ (177,69)

3,101 mg Substanz: 6,076 mg CO_2 ; 2,540 mg H_2O

5,520 mg Substanz: 0,403 ml N_2 ; 733 Torr/26,1 $^{\circ}$ C

Ber.: C 53,99 H 9,12 N 7,90

Gef.: C 53,47 H 9,17 N 8,03

NMR-Spektrum: (s. S. 42, Fig. 12)

27. Umsetzung von (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium-
bromid (VII) in Gegenwart von Cyclohexen

a) mit Phenyllithium

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 0,15 Mol (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid ³⁾ in 200 ml wasserfreiem Cyclohexen suspendiert und bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden 0,15 Mol einer ätherischen Lösung von Phenyllithium zugetropft. Nach kurzer Zeit trat mit dem austretenden Stickstoffstrom ein starker Geruch nach Trimethylamin auf. Es wurde noch über Nacht 12 Stunden gerührt (GILMAN-Test ⁵⁴⁾ negativ) und dann vom ausgeschiedenen Niederschlag abfiltriert. Die flüssige, organische Phase wurde nach einmaligem Ausschütteln mit Wasser über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine Vigreux-Kolonne Äther sowie Cyclohexen abdestilliert.

Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum fraktioniert, wobei als Hauptfraktion der größte Teil beim $Sdp_{45} = 88 - 91^{\circ} C$ überging. Im Vorlauf und Nachlauf konnte gaschromatographisch neben geringen Verunreinigungen nur die Komponente der Hauptfraktion festgestellt werden, aus dem Destillationsrückstand wurde durch Destillation im Hochvakuum lediglich eine kleine Menge Diphenyl isoliert.

Die als farblose Flüssigkeit erhaltene Hauptfraktion bestand laut Gaschromatogramm (Silikon-Säule) und Analyse aus reinem Benzyl-dimethylamin ⁶⁰⁾.

Ausbeute = 13,0 g (66 % d. Th.)

Analyse: $C_9H_{13}N$ (135, 21)

3,333 mg Substanz: 9,738 mg CO_2 ; 2,885 mg H_2O

5,505 mg Substanz: 0,507 ml N_2 ; 743 Torr/ $30,5^{\circ} C$

Ber.: C 79,96 H 9,69 N 10,35

Gef.: C 79,73 H 9,69 N 10,36

60) H. EMDE, Chem. Ber. 42, 2593 (1909)

b) mit Phenylnatrium/Phenyllithium (5 : 1)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 0,15 Mol (Dimethylamino-methyl)-trimethyl-ammonium-bromid in 200 ml wasserfreiem Cyclohexen suspendiert, in einem Eisbad gut gekühlt und unter lebhaftem Rühren innerhalb von 10 Minuten mit einer ätherischen Suspension von 0,15 Mol Phenylnatrium/Phenyllithium (im Verhältnis 5 : 1) versetzt. Unter leichter Selbsterwärmung trat bald darauf mit dem entweichenden Stickstoffstrom starker Geruch nach Trimethylamin auf. Es wurde noch 4 Stunden gerührt und nach dem Stehen über Nacht (GILMAN-Test negativ) vom ausgeschiedenen Niederschlag abgesaugt. Die flüssige, organische Phase wurde nach einmaligem Ausschütteln mit Wasser über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine Vigreux-Kolonne der größte Teil des Lösungsmittels (Äther, Benzol, Cyclohexen) abdestilliert.

Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum fraktioniert, wobei der größte Teil einheitlich bei einem Sdp.₄₅ = 90 - 91° C übergang und laut Gaschromatogramm (Silikonsäule 150° C; 1 at He) aus reinem Benzyl-dimethylamin bestand (Ausbeute = 10,0 g).

28. (Dimethylamino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (LXXXIV)

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte, das in ein Kältebad von -50°C getaucht war, wurden 0,036 Mol (5,0 g) N-Brommethyl-dimethylamin in etwa 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und mit einer Lösung von 0,038 Mol (10 g) Triphenylphosphin in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Man erhielt nach wenigen Minuten eine klare Lösung, zu der nach 1 Stunde viel vorgekühlter, absoluter Äther gegeben wurde. Das ausgefällte Salz wurde über die Tauchfritte vom Lösungsmittel befreit, dreimal mit vorgekühltem, absolutem Äther gewaschen und bei 10^{-2} Torr und etwa -10°C rasch trocken gesaugt.

Ausbeute: 13 g (90 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft nach Formaldehyd rochen und in Wasser sofort unter Abscheidung von Triphenylphosphin hydrolysierten.

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N P Br}$ (400,30).

Bromidbestimmung

nach Volhard:

Einwaage: 558,0 mg Substanz

Verbrauch: 14,0 ml n/10 AgNO_3

Gef.: 20,06 % Br

Ber.: 20,00 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage: 440,0 mg Substanz

Verbrauch: 11,2 ml n/10 KOH

Gef.: 7,64 % HCHO

Ber.: 7,50 % HCHO

a) Spaltung von (Dimethylamino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (LXXXIV) in N-Brommethyl-dimethylamin (VIII) und Triphenylphosphin

4,30 g quartäres Phosphoniumsalz wurden fünfmal mit etwa 20 ml eines Methylenchlorid/Äther-Gemisches (1:1) bei Raumtemperatur gewaschen. Aus der Lösung blieben nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 2,33 g (83 % d. Th.) reines Triphenylphosphin zurück (Schmp/Mischschmp. 79 - 80° C). Wie eine Titration von Bromid-Ion und Formaldehyd lehrte, bestand der gewaschene Rückstand (1,82 g) aus N-Brommethyl-dimethylamin, das noch mit wenig nicht gespaltenem quartärem Phosphoniumsalz verunreinigt war.

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage:	301,8 mg Substanz
Verbrauch:	20,55 ml n/10 AgNO ₃
Gef.:	54,20 % Br
Ber.:	58,00 % Br auf N-Brommethyl- dimethylamin

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage:	267,2 mg Substanz
Verbrauch:	17,10 ml n/10 KOH
Gef.:	19,21 % HCHO
Ber.:	21,75 % HCHO auf N-Brommethyl- dimethylamin

29. (Piperidino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (LXXXXV)

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte, das in ein Kältebad von -50°C getaucht war, wurden 0,01 Mol (1,8 g) N-Brommethyl-piperidin in etwa 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und mit einer Lösung von 0,01 Mol (2,7 g) Triphenylphosphin in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Nach wenigen Minuten erhielt man eine klare Lösung, zu der nach 1 Stunde viel vorgekühlter, absoluter Äther gegeben wurde. Das ausgefällte Salz wurde über die Tauchfritte vom Lösungsmittel befreit, dreimal mit vorgekühltem, absolutem Äther gewaschen und bei 0°C (Eisbad) und 10^{-2} Torr rasch trocken gesaugt.

Ausbeute: 4,2 g (96 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft nach Formaldehyd rochen und in Wasser sofort unter Abscheidung von Triphenylphosphin hydrolysierten.

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N P Br}$ (440,37)

Bromidbestimmung

nach Volhard:

Einwaage:	173,5 mg Substanz
Verbrauch:	4,03 ml n/10 AgNO_3
Gef.:	18,58 % Br
Ber.:	18,18 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage:	125,6 mg Substanz
Verbrauch:	2,80 ml n/10 KOH
Gef.:	6,70 % HCHO
Ber.:	6,82 % HCHO

30. (Morpholino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (LXXXVI)

In einem Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,028 Mol (5,0 g) N-Brommethyl-morpholin in etwa 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und mit einer Lösung von 0,03 Mol (8,0 g) Triphenylphosphin in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Nach wenigen Minuten erhielt man unter leichter Selbst-erwärmung eine klare Lösung, die im Kältebad auf etwa -30°C abgekühlt und mit viel vorgekühltem, absolutem Äther versetzt wurde. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels vom ausgefällten Salz über die Tauchfritte wurde zweimal mit vorgekühltem, absolutem Äther nachgewaschen und das Salz am Hochvakuum bei 0°C (Eisbad) trocken gesaugt.

Ausbeute: 11 g (84 % d. Th.) farblose Kristalle, die an der Luft nur schwach nach Formaldehyd rochen und in Wasser sofort unter Abscheidung von Triphenylphosphin zerfielen.

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N O P Br}$ (442,34)

Bromidbestimmung

nach Volhard:

Einwaage:	269,0 mg Substanz
Verbrauch:	6,28 ml n/10 AgNO_3
Gef.:	18,68 % Br
Ber.:	18,10 % Br

Formaldehydbestimmung

nach Oxim-Methode:

Einwaage:	169,1 mg Substanz
Verbrauch:	3,70 ml n/10 KOH
Gef.:	6,57 % HCHO
Ber.:	6,79 % HCHO

a) Versuch einer Spaltung von (Morpholino-methyl)-triphenyl-phosphonium-
bromid (LXXXVI) in N-Brommethyl-morpholin (XXVII) und Triphenyl-
phosphin

3,30 g quartäres Phosphoniumsalz wurde in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur mit 100 ml absolutem Äther aus der Lösung ein farbloses Salz ausgefällt, das nach dreimaligem Waschen mit 10 ml absolutem Äther und Trockensaugen als fast reines, nicht gespaltenes, quartäres Phosphoniumsalz identifiziert wurde. (Ausbeute: 3,15 g $\hat{=}$ 95 % d. Th.)

Aus dem abgetrennten Lösungsmittelgemisch, vereinigt mit dem zum Nachwaschen benutzten Äther, konnte nach dem Absaugen nur 0,13 g kristallines Triphenylphosphin (Schmp/Mischschmp. 80 - 81° C) isoliert werden.

Analyse des ausgefällten Salzes:

Bromidbestimmung
nach Volhard:

Einwaage: 141,3 mg Substanz
Verbrauch: 3,45 ml n/10 AgNO₃
Gef.: 19,55 % Br
Ber.: 18,10 % Br

auf quartäres Phosphoniumsalz

Formaldehydbestimmung
nach Oxim-Methode:

Einwaage: 141,0 mg Substanz
Verbrauch: 3,60 ml n/10 KOH
Gef.: 7,67 % HCHO
Ber.: 6,79 % HCHO

auf quartäres Phosphoniumsalz

31. Umsetzung von (Piperidino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (LXXXV)
mit Phenyllithium - Versuch einer Umsetzung des Ylens mit Benzophenon

In einem auf -50° C abgekühlten Schlenck-Gefäß mit Tauchfritte wurden 0,03 Mol (Piperidino-methyl)-triphenyl-phosphonium-bromid (13,2 g) in beschriebener Weise hergestellt. Nach Austauschen der Tauchfritte gegen einen Rührer wurde das quartäre Phosphoniumsalz mit etwa 50 ml absolutem Äther bei -50° C Badtemperatur suspendiert und innerhalb 10 Minuten 0,03 Mol einer ätherischen Lösung von Phenyllithium zugetropft. Während dieser Zeit war eine zunehmende Rotfärbung der Suspension zu beobachten, wobei sich am oberen Rand des Gefäßes einige orange gefärbte Kristalle abschieden. Die Färbung des gebildeten Ylens begann allerdings schon wenige Minuten später zu verblassen.

Es wurde daraufhin rasch eine Lösung von 0,03 Mol (5,5 g) Benzophenon in 10 ml absolutem Äther zugesetzt und unter allmählichem Auftauen von -50° C auf $+10^{\circ}$ C Badtemperatur etwa 15 Stunden weiter gerührt. Dabei hatte sich die Lösung blaß orange gefärbt, und ein bräunlicher Niederschlag war ausgefallen. Letzterer wurde abgesaugt, in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung mit Benzol mehrmals extrahiert. Die Benzolphase wurde eingengt, mit etwas Petroläther versetzt und im Eis/Kochsalz-Kältebad gekühlt. Nach kurzer Zeit waren farblose Kristallnadeln ausgefallen (Ausbeute 0,2 g), die nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther als Triphenylphosphin-oxid identifiziert wurden (Schmp/Mischschmp. $151 - 153^{\circ}$ C).

Die vom braunen Niederschlag abgesaugte Ätherphase wurde einmal mit Natriumcarbonatlösung (20 %) sowie zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther abgesaugt. Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne zunächst im Wasserstrahlvakuum, später im Hochvakuum fraktioniert.

Es konnten zunächst als einheitliche Fraktion 0,9 g N-Benzyl-piperidin (LIII) isoliert werden vom Sdp. $_{15} = 112 - 115^{\circ}$ C ($n_D^{25} = 1,523$).

Aus den im Hochvakuum gewonnenen Fraktionen konnten nur eine größere Menge Triphenylphosphin (Schmp/Mischschmp. $79 - 81^{\circ}$) sowie nicht umgesetztes Benzophenon gewonnen werden, nicht jedoch das gesuchte Enamin.

32. Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (XCVIII)

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Absaugfritte wurden 0,2 Mol (52,5 g) N,N'-Benzyliden-di-morpholin⁶¹⁾ mit 0,2 Mol Acetylchlorid nach der Methode von H. BÖHME und K. HARTKE¹⁾ gespalten und das gebildete N-(α -Chlor-benzyl)-morpholin (XCVII) unter Einleiten von trockenem Stickstoff von der Ätherphase befreit sowie zweimal mit absolutem Äther gewaschen.

Das ätherfeuchte α -halogenierte Amin wurde anschließend mit einer Lösung von 0,18 Mol (30,3 g) Triäthylphosphit in 30 ml absolutem Äther versetzt. Bei lebhaftem Rühren der Suspension trat nach wenigen Minuten unter Erwärmen und Aufschäumen Reaktion ein. Mit dem Stickstoffstrom wurde in eine vorgeschaltete, auf etwa -70°C abgekühlte Kältefalle das entstehende Äthylchlorid übergetrieben. Nach einiger Zeit hatte sich das α -halogenierte Amin bis auf einen kleinen Rest gelöst, von dem nach etwa dreistündigem Rühren abgesaugt wurde. Das klare, ölige Reaktionsprodukt wurde vom Äther befreit und im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 41 g (73 % d. Th.) Schwach gelb gefärbtes Öl
vom Sdp. $0,01 \text{ mm} = 144 - 147^{\circ}\text{C}$

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (313,33)

3,404 mg Substanz: 7,103 mg CO_2 , 2,356 mg H_2O

5,459 mg Substanz: 0,244 ml N_2 , 729,5 Torr / $28,3^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 57,50 H 7,72 N 4,48

Gef.: C 56,94 H 7,75 N 4,86

61) M. ZIEF u. J. P. MASON, J. Org. Chem. 8, 5 (1943)

33. 1-Morpholino-1, 2-di-phenyl-äthen⁵²⁾ (C)

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Ca Cl_2 - Rohr wurden 0,03 Mol (9,5 g) Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (XCVIII) in etwa 30 ml absolutem Dioxan (destilliert über Natriumhydrid) gelöst und 0,03 Mol Natriumhydrid (1,5 g als 50 % Suspension in Paraffin) zugefügt. Schon bei Raumtemperatur trat unter schwachem Aufschäumen durch Entwicklung von H_2 die Reaktion zum Natriumsalz ein, die unter lebhaftem Rühren bei einer Temperatur von 40°C noch nach etwa 48 Stunden nicht vollständig zu sein schien. Trotzdem wurde die erhaltene, schwach gelb gefärbte Suspension des Natriumsalzes mit 0,03 Mol (3,2 g) frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt und auf 80°C erwärmt. Unter Aufschäumen und Braunfärbung war nach einiger Zeit eine lebhafte Reaktion zu beobachten. Nach 3 Stunden wurde das Gemisch in Eiswasser gekühlt und vorsichtig mit wenig Wasser versetzt. Anschließend wurde das Dioxan am Umlaufverdampfer abgesaugt, der Rückstand in einem Wasser/Äther-Gemisch aufgenommen, getrennt und noch mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über K_2CO_3 getrocknet, eingeeengt und der braune, ölige Rückstand mit sehr wenig Methanol versetzt in den Eisschrank gestellt. Nach zwei Tagen war die Masse kristallin erstarrt.

Ausbeute an Rohprodukt: 3,2 g (41 % d. Th.)

Nach zweimaligem Umkristallisieren in Methanol schwach gelb gefärbte, filzige Kristalle.

Schmp: 87°C (Literaturwert $86 - 88^\circ \text{C}$)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ (265,36)

3,062 mg Substanz: 9,127 mg CO_2 ; 1,966 mg H_2O

4,201 mg Substanz: 0,212 ml N_2 ; 734 Torr/ 29°C

Ber.: C 81,50 H 7,22 N 5,28

Gef.: C 81,34 H 7,19 N 5,50

IR-Spektrum: (Fig. 13, s. S. 52)

$6,25\mu$ (1600 cm^{-1}) $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung

34. 1-Morpholino-1-phenyl-2-furan-2'-yl-äthen (CI)

Im 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Ca Cl_2 - Rohr wurden 0,03 Mol (9,5 g) Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (XCVIII) in etwa 30 ml absolutem Dioxan (dest. über Natriumhydrid) gelöst und 0,03 Mol Natriumhydrid (1,5 g als 50 % Suspension in Paraffin) zugefügt. Unter schwachem Aufschäumen durch Wasserstoffentwicklung setzte sofort die Reaktion ein. Bei 40°C und unter lebhaftem Rühren wurde nach etwa 48 Stunden eine gelb gefärbte Suspension des Natriumsalzes erhalten. Diese wurde dann mit 0,03 Mol (30 g) frisch destilliertem Furfurol versetzt. Unter starkem Aufschäumen und Braunfärbung war nach einiger Zeit eine lebhafte Reaktion zu beobachten. Nach etwa 5 Stunden wurde das Gemisch in Eiswasser gekühlt und vorsichtig mit wenig Wasser versetzt. Anschließend wurde das Dioxan am Umlaufverdampfer abdestilliert, der Rückstand in einem Wasser/Äther - Gemisch aufgenommen und dieses mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über K_2CO_3 getrocknet und der Äther abgesaugt. Der braune, ölige Rückstand konnte zunächst nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde darum in Äther gelöst über eine Säule aus Aluminiumoxid (neutral) gereinigt. Nach dem Absaugen des Äthers verblieb eine gelbe, kristalline Masse.

Ausbeute an Rohprodukt: 4,0 g (52 % d. Th.)

Nach zweimaligem Umkristallisieren in Methanol schwach gelb gefärbte, nadelförmige Kristalle; Schmp: $74 - 75^\circ \text{C}$

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (255,33)

3,977 mg Substanz: 11,010 mg CO_2 ; 2,385 mg H_2O

4,438 mg Substanz: 0,223 ml N_2 ; 720,5 Torr/28,1 $^\circ \text{C}$

Ber.: C 75,24 H 6,72 N 5,50

Gef.: C 75,55 H 6,71 N 5,40

IR-Spektrum: (Fig. 13, s. S. 52)

6,16 μ (1623 cm^{-1}) C=C Valenzschwingung

a) Hydrolyse von 1-Morpholino-1-phenyl-2-furan-2'-yl-äthen (CI)
zum Phenyl-furfuryl-keton (CIII)

1,3 g Enamin wurden im Reagenzglas mit 10 ml verd. Salzsäure versetzt und nach kurzem Erwärmen auf etwa 50° C einige Minuten lang kräftig geschüttelt. Anschließend wurde die salzsaure Lösung mehrmals mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden vereinigt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Absaugen des Äthers verblieb ein gelb gefärbtes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Um zu beweisen, daß es sich um Phenyl-furfuryl keton handelte, wurde es mit p-Nitrophenylhydrazin in das kristalline p-Nitrophenylhydrazon überführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren in Ligroin wurden orange gefärbte Kristalle erhalten vom Schmp. 132 - 133° C. (Ausbeute 0,4 g)

Analyse: $C_{18}H_{15}N_3O_3$ (321,34)

2,483 mg Substanz; 6,150 mg CO_2 ; 1,092 mg H_2O

3,929 mg Substanz; 0,477 ml N_2 ; 719,0 Torr/26,3° C

Ber.: C 67,32 H 4,71 N 13,08

Gef.: C 67,59 H 4,92 N 13,10

35. 1-Morpholino-1, 2, 2-tri-phenyl-äthen (CII)

Im 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Ca Cl_2 - Rohr wurden 0,025 Mol (8,0 g) Morpholino-benzyl-phosphonsäure-diäthylester (XCVIII) in etwa 30 ml absolutem Dioxan (dest. über Natriumhydrid) gelöst und 0,025 Mol Natriumhydrid (1,2 g als 50 % Suspension in Paraffin) zugefügt. Bei 40°C und lebhaftem Rühren wurde unter schwachem Aufschäumen durch Wasserstoffentwicklung nach etwa 48 Stunden eine gelbe Suspension des Natriumsalzes erhalten. Diese wurde dann mit einer Lösung von 0,025 Mol (4,5 g) Benzophenon in wenig absolutem Dioxan versetzt und etwa 7 Stunden bei 80°C gerührt. Dabei war keine lebhafte Reaktion durch Aufschäumen zu beobachten, jedoch färbte sich die Mischung tiefbraun. Sie wurde anschließend in Eiswasser gekühlt, vorsichtig mit wenig Wasser versetzt und das Dioxan am Umlaufverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in einem Wasser/Äther-Gemisch aufgenommen und dieses mehrmals ausgeäthert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherauszüge über K_2CO_3 wurde der Äther abgesaugt und der braune, ölige Rückstand nach dem Versetzen mit einem Körnchen Benzophenon in den Eisschrank gestellt. Nach einem Tag war das nicht umgesetzte Benzophenon in großen Nadeln auskristallisiert. Das davon abgesaugte, braune Öl wurde im Hochvakuum bis zu einer Badtemperatur von 150°C von etwa 4 g flüssigen Anteilen befreit. Der Destillationsrückstand wurde in Äther gelöst, über eine Säule mit Aluminiumoxid (neutral) gegeben und nach dem Absaugen des Äthers mit wenig warmem Methanol versetzt. Beim Kühlen in einer Eis/Kochsalz-Mischung fielen nach einiger Zeit gelbe, filzige Kristalle aus.

Ausbeute: 0,85 g (10 % d. Th.)

Schmp: 185°C nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol.

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ (341,45)

2,701 mg Substanz; 8,458 mg CO_2 ; 1,667 mg H_2O

2,185 mg Substanz; 0,0812 ml N_2 ; 722 Torr/27, 7°C

Ber.: C 84,53 H 6,79 N 4,11

Gef.: C 85,46 H 6,75 N 4,01

IR-Spektrum: (Fig. 13 s. S. 52)

$6,30\mu$ (1587 cm^{-1}) $\text{C}=\text{C}$ Valenzschwingung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor
Dr. H. Böhme.

Für seinen stets hilfreichen Rat und seine großzügige
Unterstützung möchte ich Herrn Professor Böhme
an dieser Stelle herzlich danken.

Lebenslauf

Am 8. März 1937 wurde ich als Sohn des Autoschlossers Paul Haake und seiner Ehefrau Magdalene geb. Behnel in Bochum geboren. Nach dem Tode meines Vaters am 2. März 1938 nahm meine Mutter ihren Beruf als Angestellte bei der Stadtverwaltung Bochum auf. Dadurch konnte sie mir nach vier Grundschuljahren in Westönnen/Kreis Soest und Bochum den Besuch der Graf-Engelbert-Oberschule in Bochum ermöglichen, an der ich am 8. März 1956 die Reifeprüfung bestand.

Nach zweijähriger Lehrzeit als Apothekerpraktikant legte ich am 21. März 1958 in Arnsberg die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn und beendete es am 14. April 1961 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich am 15. Mai 1962.

Nach weiterem Studium der Chemie in Marburg/Lahn bestand ich am 18. Dezember 1962 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung. Die Diplom-Arbeit führte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme im Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie aus und erhielt am 1. Mai 1965 den akademischen Grad Diplom-Chemiker.

Seit dem 1. September 1963 bin ich an diesem Institut als wissenschaftlicher Angestellter tätig.

Am 15. Mai 1965 heiratete ich die Apothekerin Erika Haake geb. Bona.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:
Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Hafner, Kautsky, Kirmse, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Pirson, Schmid, Schmidt, v. Stosch und Walcher.

